FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N° 796

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ANDRÉ Jean-François

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 Mars 1934, à Angoulême (Charente).

Présentée et soutenue publiquement le

LES SYNDROMES D'HYPERCORTICISME PARANÉOPLASIQUE AU COURS DES TUMEURS PRIMITIVES DES BRONCHES

A PROPOS DE DEUX CAS PERSONNELS

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ANDRÉ Jean-François

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 Mars 1934, à Angoulême (Charente).

Présentée et soutenue publiquement le

LES SYNDROMES D'HYPERCORTICISME PARANÉOPLASIQUE AU COURS DES TUMEURS PRIMITIVES DES BRONCHES

A PROPOS DE DEUX CAS PERSONNELS

Président : Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0022

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)

MM.

Biophysique médicale ..... DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale ..... DENOIX (P.)
Chimie pathologique ..... SCHAPIRA (G.)
Embryologie ..... TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale ..... LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..... COURY (Ch.)
Histologie ..... GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive ..... BOYER (J.)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale ..... DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) ..... FASQUELLE (R.)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique ..... N...
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... LAROCHE (Cl.)
- - ..... BRICAIRE (H.)
- - ..... PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... N...
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
- ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... BARGETON (D.)
- ..... PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... LEPAGE (F.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique ..... OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique ..... NEZELOF (Ch.)
Bactériologie ..... BARBIER (P.)

MM.

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P.)
(DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Histologie ..... COUJARD (R.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... (LOEPER (J.)
(RICHET (G.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... N...
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Lariboisière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRÉ (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)
(PERRAULT (M.)
(SIGUIER (F.)
(WORMS (R.

MM.

Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) / ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.) / MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.Ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. Ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME,

à qui je dois tant.

A MES ENFANTS

A MA TANTE, Melle S. PRIEUR

Au Docteur CAVEL

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE CEUX QUI M'ONT PRÉCÉDÉ :

Le Docteur Joseph PEYROMAURE DEBORD

Mon arrière-grand-père, 1908.

Le Docteur Emile ANDRÉ

Mon grand-père, 1869-1940.

Le Docteur Daniel ANDRÉ

Mon père, 1901-1961.

J'espère rester toujours digne
de leur conception de la Médecine.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. B R O U E T

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Clinique médicale

Médecin de l'Hôpital Cochin

Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a longuement et patiemment enseigné, dans son Service, une médecine à la fois scientifique et humaine.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse admiration et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. LIOT

Il a été notre conférencier d'externat, puis notre maître en pneumologie et en réanimation respiratoire.

Il nous a inspiré ce travail qui est le sien, et a bien voulu nous éclairer de ses conseils toujours amicaux.

Qu'il veuille bien trouver ici toute notre gratitude.

A MES MAÎTRES D ' EXTERNAT

Monsieur le Docteur NORA

Monsieur le Docteur ISCH-WALL

Monsieur le Docteur HILLEMAND

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Docteur TRICOT

Monsieur le Professeur E. BERNARD

Monsieur le Professeur G. BROUET

Au Docteur J.M. LEMOINE

Assistant des Hôpitaux

Qui nous accueille avec
tant de bienveillance à
la bronchoscopie.

A CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ DANS CE TRAVAIL

Le Professeur J. CHRETIEN

Le Docteur J. BIGNON

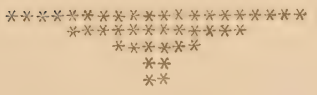
Le Docteur Ch. GALLOUEDEC

Madame le Docteur MIKOL

Avec tous nos remerciements.

LES SYNDROMES D'HYPERCORTICISME PARANÉOPLASIQUE AU COURS DES TUMEURS PRIMITIVES DES BRONCHES.

A PROPOS DE DEUX CAS PERSONNELS.



INTRODUCTION

Les syndromes paranéoplasiques constituent l'un des chapitres d'actualité de la cancérologie. Par syndrome paranéoplasique, on entend les différentes manifestations cliniques ou biologiques qui sont liées au développement d'une tumeur maligne dans l'organisme, mais qui restent indépendantes de ses conséquences mécaniques ou métastatiques. Elles disparaissent quand on peut faire l'exérèse de la tumeur et réapparaissent en cas de récidive.

La diversité des symptômes est extrême : tous les appareils peuvent être touchés. On connaît ainsi des syndromes paranéoplasiques cutanés, ostéo-articulaires, musculaires, neurologiques, hématologiques, endocriniens.

Certaines de ces manifestations sont connues depuis longtemps. Ainsi, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique a été décrite en 1890, par Pierre MARIE et BAMBERGER. D'autres sont de découverte plus récente, sans doute parce que plus rares ou ayant une traduction essentiellement biologique, par exemple certains syndromes endocriniens.

Parmi les syndromes paranéoplasiques endocriniens, l'hypercorticisme occupe une place de choix. Comme les autres syndromes paranéoplasiques, il s'observe avec prédilection au cours du cancer bronchique. L'association d'un hypercorticisme et d'un cancer bronchique a été reconnue, pour la première fois, par BROWN, en 1928 (12). Mais il a fallu attendre 1952 pour que THORNE (49) isole deux nouvelles observa-

tions. Depuis cette date, les études se sont multipliées et plusieurs revues générales ont été consacrées aux hypercorticismes paranéoplasiques (3, 4,20, 24, 32). La physiopathologie des syndromes endocriniens paranéoplasiques en général a été précisée grâce à ces études.

Nous avons eu le privilège de pouvoir étudier, dans le Service de notre Maître, le Professeur C. BROUET, deux observations d'hypercorticisme paranéoplasique accompagnant un carcinome bronchique. Ces cas ont fait l'objet d'études cliniques, biologiques et anatomiques complètes. Il a donc paru intéressant de rapporter ces deux observations et de les confronter aux données établies à partir des 51 cas d'hypercorticisme compliquant un cancer bronchique dont nous avons pu prendre connaissance dans la littérature. Il est également intéressant de les comparer aux 54 cas publiés d'hypercorticisme accompagnant un cancer extra-respiratoire.

Le plan de notre travail est le suivant : après avoir rapporté le détail de deux observations inédites, nous étudierons successivement les données étiologiques, les éléments cliniques, les données biologiques, anatomiques et physiopathologiques des hypercorticismes compliquant une tumeur bronchique.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1

NUR... Paul - Homme - 56 ans.

Ce sujet, ouvrier lamineur, est adressé le 22-XI-1963, au Centre de Réanimation respiratoire de l'Hôpital Cochin (Service du Pr. G. BROUET), pour un coma accompagné de cyanose.

Il était hospitalisé depuis le 6-XI-1963, à l'Hôpital Broussais (Service du Pr. P. MILLIEZ), pour oedèmes des membres inférieurs, apparus dans le courant du mois d'Octobre 1963.

L'interrogatoire n'avait retrouvé aucun antécédent pathologique notable. Ses habitudes de vie comportaient la consommation de 20 cigarettes par jour ; il buvait un litre de vin et un litre de bière quotidiennement.

En même temps qu'étaient apparus les oedèmes des membres inférieurs, le sujet avait remarqué une gêne respiratoire avec recrudescence nocturne.

Le bilan effectué à l'Hôpital Broussais peut se résumer comme suit :

= Examen clinique :

- cyanose discrète,
- syndrome d'épanchement liquidien de la base droite d'abondance modérée,

- oedèmes des membres inférieurs.

= Radiographie thoracique :

- image d'épanchement pleural droit,
- opacité à contour polycyclique dense, parahilaire droite.

= Ponction pleurale :

- liquide séro-hémorragique.

= Ionogramme sanguin, effectué le 16-XI-1963 :

- hypokaliémie à 2,9 mEq/litre,
- natrémie à 140 mEq/litre,
- chlorémie à 89 mEq/litre,
- réserve alcaline élevée à 34,2 mEq/litre.

Brutalement, l'état du malade s'aggrave : le 21-XI-1963, apparaissent des troubles de la conscience et un encombrement bronchique. Le 22-XI-1963, apparaissent cyanose et coma. Le coma est attribué à une hypercapnie.

Il est alors transporté, après intubation, au Centre de Réanimation de l'Hôpital Cochin.

A l'arrivée au Centre de Réanimation de l'Hôpital Cochin, le 22-XI-1963, l'état du malade s'est amélioré. Un bilan biologique immédiat montre une $PaCO_2$ peu éloignée de la normale, avec hypoxie isolée ; de ce fait, la sonde d'intubation peut être retirée sans incident.

= EXAMEN CLINIQUE :

1°- Bilan respiratoire :

- cyanose discrète,
- fréquence respiratoire : 16/minute,
- diminution du murmure vésiculaire à la base droite,

- matité de la base droite.

2°- Bilan cardio-vasculaire :

- le pouls est régulier, rapide : 120/ minute,
- la pression artérielle est à 110-70mm Hg,
- Il existe des oedèmes importants des jambes et de la face postérieure des cuisses, blancs, mous, prenant le godet,
- le foie ne déborde pas le rebord costal.

2°- Bilan neurologique :

- sur le plan psychique : viscosité intellectuelle et euphorie, désorientation ; de temps à autre, surviennent des bouffées délirantes sur un thème de mort.
- Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, diffusés.
- Il n'y a pas de signe de Babinski.
- Il n'y a pas de déficit moteur.
- L'examen ne trouve aucun trouble de la sensibilité.

= EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1°- Radiographie pulmonaire :

- Opacité de la partie inférieure de l'hémithorax droit, à limite pratiquement horizontale, suggérant un épanchement intra-pleural.
- Opacité arrondie de la région pédiculaire droite.

2°- Electrocardiogramme :

- Rythme sinusal à 130.
- A.QRS = +60°.
- Sous-décalage de S-T en D_1, D_2, D_3.
- En V_4 : sous-décalage de S-T, onde U de 1 mm.5 : signes suggestifs d'hyperkaliémie ; mais la fréquence élevée rend l'interprétation difficile.

3°- Electroencéphalogramme :

- "Tracé ralenti de façon accentuée ; pas de signe en foyer".

4°- Bronchoscopie du 25-XI-1963 (Dr. LIOT) :

"L'éperon lobaire supérieur droit est épaissi ; à partir de la bronche intermédiaire, rétrécissement progressif de calibre. Il est impossible d'atteindre avec le bronchoscope l'orifice de la lobaire inférieure droite qui est presque complètement fermé. Il n'y a pas de végétations. Biopsie bronchique de l'éperon lobaire supérieur droit et aspiration-biopsie dans la bronche intermédiaire".

L'examen histologique de la biopsie de l'éperon lobaire supérieur droit montrera qu'il s'agit d'un carcinome anaplasique.

5°- Bilan biologique : (Tableaux I et II)

EXAMENS	16-XI-1963	22-XI-63	28-XI-63	2-XII-63
pH		7,58	7,56	7,50
CO_2 total plasmatique (mEq/l.)	34,2	39,5	30,5	34,5
Pa CO_2 (mm/Hg)		46,8	36	39,5
Hb O_2 (p. 100)		87 %	91 %	84 %

TABLEAU I - OBS. N° 1 : NUR...

Gaz du sang et équilibre acido-basique du plasma

On voit qu'à l'entrée (examen du 22-XI-1963), il existe une importante alcalose métabolique avec pH à 7,58 et franche élévation des bicarbonates (CO_2 total plasmatique à 39,5 mEq/litre). La $PaCO_2$, très peu augmentée, traduit sans doute une discrète hypoventilation de compensation.

La kaliémie, le même jour, est à 2,6 mEq/litre, donc très abaissée, confirmant les données de l'électrocardiogramme.

EXAMENS	16-XI-1963	22-XI-1963	28-XI-1963	29-XI-1963	2-XII-1963
K^+ plasmat. (mEq/l)	2,9	2,6	2,72		6,5
K^+ urinaire (mEq/24 h)	56	166,5	77	123	
Apport potassique (mEq)		170	40	170	170

TABLEAU II - OBS. N° 1 : NUR...

Potassium sanguin, urinaire, et apport potassique

En conclusion de ces examens :

1- Les signes radiologiques évoquent un cancer bronchique, chez cet homme de 56 ans, fumeur.

2- La bronchoscopie et l'examen histologique du prélèvement bronchique (éperon lobaire supérieur droit) apportent la certitude du cancer bronchique et prouvent sa variété anaplasique.

3- L'alcalose métabolique avec hypokaliémie fait penser à la possibilité d'un hypercorticisme surrénal paranéoplasique, en l'absence de toute autre cause de fuite potassique et d'alcalose.

4- Quant aux troubles de la conscience, on ne sait s'il faut les rattacher à l'hypoxémie, aux désordres métaboliques ou à la tumeur.

Il restait à vérifier l'hypercorticisme surrénal.

1/- La recherche de signes cliniques.

- Les signes classiques du syndrome de Cushing sont absents.

- L'oedème des membres inférieurs ne reçoit pas d'explication, mais l'on sait qu'il existe dans certains hypercorticismes.

- L'amyotrophie est survenue à la phase terminale : il est donc difficile d'en tenir compte.

On peut donc dire qu'il n'y a pas de signe clinique patent d'hypercorticisme.

2/- Les dosages hormonaux.

Ils ont permis d'affirmer l'hypercorticisme.

a)- Dosage des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes urinaires.

Volume des urines	2.400 ml	
17-céto. / 24 h.	100 mg	(Normale 16 ± 5 mg)
17-OH / 24 h. (PORTER & SILBER)	40 mg	(Normale 5 ± 1 mg)

TABLEAU III - OBS. N° 1 : NUR... Paul

Elimination quotidienne des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes.

Les résultats sont portés sur le tableau III : on voit que l'excrétion urinaire quotidienne des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes est considérable, permettant d'affirmer l'hyperactivité du cortex surrénal.

b)- Un dosage chromatographique a pu être réalisé (Tableau IV) :

	Valeurs trouvées	Valeurs normales
Déhydroépiandrostérone	6 mg/24 h.	2,5 mg/24 h.
Androstérone + Etiocholanolone	25 mg/24 h.	11 mg/24 h.
17-céto oxygénés en 11	44 mg/24 h.	4 mg/24 h.

TABLEAU IV - OBS. N° 1 : NUR... Paul

Dosage chromatographique des métabolites urinaires

On voit que l'élimination porte aussi bien sur les glycocorticoïdes que sur les androgènes.

c)- L'aldostérone urinaire est peu augmentée : 25 microgrammes dans notre cas (Valeur normale : 5 à 15 microgrammes).

d)- La cortisone urinaire est à 75 microgrammes / 24 heures (Valeur normale : 10 à 40 microgrammes).

L'évolution rapide ne nous a permis de faire ni une épreuve à l'A.C.T.H., ni une épreuve de freinage

par la Dexaméthasone.

Ces dosages confirment le diagnostic d'hypercorticisme associé à un carcinome anaplasique des bronches. Des dosages hormonaux ultérieurs ont montré la présence d'une substance A.C.T.H. like dans la tumeur bronchique. Ces mesures ont pu être faites par le Professeur Agrégé F. GIRARD, au Laboratoire d'exploration fonctionnelle de l'Hôpital Trousseau.

Il a été extrait, puis enrichi à l'oxycellulose, un fragment du poumon du malade, et il a été mené parallèlement la même opération à partir d'un fragment de poumon sain prélevé dans des conditions analogues.

Il n'a pas été détecté d'A.C.T.H. dans l'extrait de poumon sain ; par contre, le poumon du malade en contenait des quantités considérables, de l'ordre de 0,40 à 0,80 milliunité de substance A.C.T.H. like par gramme de tumeur.

o o

ÉVOLUTION

1°- Clinique :

Elle est très rapidement défavorable : 12 jours.

- La conscience est de plus en plus perturbée : torpeur, obnubilation, confusion et agitation accompagnent des mouvements stéréotypés des deux mains.

- Un coma s'installe progressivement, puis un collapsus, et le malade meurt le 2-12-1963.

- L'état respiratoire, vérifié par l'étude des gaz du sang, n'a jamais été inquiétant.

2°- Biologique : (Voir Tableaux I et II)

a- L'alcalose métabolique persiste :

- le pH reste autour de 7,56.
- il passera à 7,50 le jour de la mort.

b- L'hypokaliémie, qui avait été en partie corrigée par l'administration de 12 g de ClK par jour, est apparue à nouveau dès que l'on a supprimé ce médicament pour faire un dosage de l'aldostérone. Elle se normalise par la suite avec l'administration de 14 ampoules de lactate de potassium par jour. L'augmentation du chiffre terminal est due à l'oligurie observée en fin d'évolution.

c- Il faut noter l'importance de la kaliurie: jusqu'à 123 mEq par jour ; cette fuite potassique persistera jusqu'au décès du malade.

o o

EXAMEN ANATOMIQUE

1°- L'examen macroscopique a été fait une heure après le décès, le 2-XII-1963.

a)- Etage sous-diaphragmatique :

- Ascite non hémorragique de 1 litre environ.

- Foie : 1.700 g. Il existe des taches de bougie sur les deux lobes. A la coupe : nombreuses métastases de petite taille, plus quelques-unes de la taille d'une cerise à une noix.

- Quelques ganglions lombo-aortiques peu nombreux, manifestement tumoraux ; un ganglion tumoral près de la vésicule biliaire et du pancréas.

- Les autres organes intra-abdominaux sont normaux.

- Les reins sont normaux.

- Les surrénales sont hyperplasiées. Leur poids est de 17 g pour la droite et de 17,5 g pour la gauche, sans métastase macroscopiquement vi-

sible.

- Uretère et prostate sont normaux macroscopiquement.

- Vessie épaissie : aspect d'infection vésicale chronique.

b)- Thorax : quelques gouttes de liquide hémorragique dans la plèvre droite. Il existe un envahissement médiastinal massif.

- A la coupe des bronches droites : sténose progressive de la bronche intermédiaire et de la lobaire inférieure. La muqueuse est normale. Le cancer forme une coulée péribronchique.

- Les ganglions hilaires sont tous envahis. Le lobe inférieur est massivement infarci, lourd, hépatisé. Lobe moyen et lobe supérieur sont normaux.

- Le péricarde contient 50 à 100 ml de liquide séro-hémorragique.

- Le coeur est normal.

- L'oesophage est normal.

c)- Cerveau et hypophyse sont macroscopiquement normaux, mais les os du crâne semblent anormalement friables.

2°- Examen histologique (Dr. GALLOUEDEC) :

a)- Arbre bronchique : Il s'agit d'un carcinome anaplasique largement envahissant, avec lymphangite périphérique ; le stroma est très grêle ; il n'y a pas de différenciation.

b)- L'envahissement local est important, atteignant la plèvre et le péricarde pariétal au niveau de l'oreillette gauche. Les adénopathies hilaires sont également tumorales.

c)- Métastases :

Foie : "important nodule métastatique d'un carcinome anaplasique".

A distance, quelques aspects de lymphangite tumorale dans les espaces portes. Pas de cirrhose. Nodule péripancréatique : adénopathie tumorale massive.

d)- Surrénales : Très importante hyperplasie qui porte avant tout sur la zone fasciculée. Il existe de petits groupements de quelques cellules tumorales dispersés dans l'ensemble des deux surrénales, siégeant dans les capillaires sans réaliser de métastase de volume important.

e)- Hypophyse : pas d'anomalie tumorale. Il n'y a pas non plus d'anomalie cellulaire évoquant un trouble fonctionnel.

f)- Tous les autres organes sont normaux, y compris le cerveau.

o o

CONCLUSION

- Découverte concomitante d'un cancer bronchique de type anaplasique et d'un syndrome biologique d'hypercorticisme surrénal chez un homme de 56 ans.

- L'alcalose métabolique avec hypokaliémie persiste jusqu'à la mort, malgré la thérapeutique.

- L'évolution est extrêmement rapide : le malade n'a pas été hospitalisé un mois. Il ne s'est pas écoulé deux mois depuis les premiers symptômes pathologiques.

- Des dosages hormonaux ont montré la présence d'une substance A.C.T.H. like dans la tumeur bronchique.

- La vérification anatomique a permis de constater l'existence d'un cancer bronchique anaplasique avec nombreuses métastases hépatiques et quelques métastases ganglionnaires. Les surrénales sont hyperplasiques, pesant 17 g chacune ; en outre, elles contiennent de petits groupements de cellules tumorales. L'hypophyse est normale.

o

o o

OBSERVATION N° 2

GER... François - Homme - 61 ans.

Ce malade, retraité des P.T.T., est entré le 1-XII-1964 dans le Service des voies respiratoires de l'Hôpital Cochin (Pr. G. BROUET), pour une pleurésie purulente. Il était adressé par le Service du Pr.Ag. GOULON (Hôpital de Garches).

Dans ses antécédents, on note :

1- une tuberculose du poumon droit : traitée de 1935 à 1945 par collapsothérapie. Cette tuberculose semble stabilisée.

2- Un adénome prostatique, découvert en Juillet 1964 et traité médicalement.

3- Un éthylisme chronique.

Le début de la maladie actuelle remonte au mois d'Août 1964 :

- Malaises et étourdissements,

- Confusion et indifférence,

- Puis perte de connaissance qui motive une première hospitalisation à l'Hôpital Broussais. Aucune étiologie n'a été retrouvée.

- Ensuite, le malade devient progressivement apathique et indifférent, la marche devenant difficile.

- Une toux productive apparaît et peu à peu l'état du malade s'aggrave jusqu'au coma.

o o

Le 11 Novembre 1964, il est admis pour coma fébrile au Centre de Réanimation de l'Hôpital de Garches (Pr. Ag. GOULON).

= EXAMEN CLINIQUE :

- Coma profond.
- Polypnée avec cyanose.
- Hémithorax gauche sonore, ne respirant pas.
- Emphysème sous-cutané de la paroi thoracique gauche.
- Enfin, raideur méningée. (La P.L. élimine une méningite, aussi bien bacillaire que purulente).
- Le malade est fébrile : 39°7.

= RADIOGRAPHIE THORACIQUE :

- Pneumothorax de la grande cavité gauche, respectant le sommet.
- Séquelles pleuro-pulmonaires de la tuberculose droite.

= EXAMENS COMPLEMENTAIRES : (Voir Tableaux V et VI, page 20).

- Ionogramme sanguin normal.
- Numération globulaire et formule sanguine:
  - 3.600.000 globules rouges
  - 22.600 globules blancs
  - 88 % de polynucléaires neutrophiles.
- Electroencéphalogramme : absence de signes en foyer.

Le traitement comporte :

- Intubation et respiration artificielle.
- Aspiration pleurale gauche par drain intra-pleural, qui ramène un peu de pus fétide.
- Antibiothérapie à visée double comportant :
  - Rimifon et Streptomycine)
  - Pénicilline 8 millions) par jour.
  - Solnicol 2 g)
- Enfin, un collapsus cardio-vasculaire nécessite de l'Aramine pendant 3 jours.

L'évolution immédiate est lentement favorable :

= Clinique :

- L'état général s'améliore.
- L'apyrexie est obtenue en 48 heures.
- La conscience revient progressivement.
- Le malade tousse et crache facilement.
- Il est détubé au 3me jour.

= Radiologique :

- Le poumon est revenu à la paroi après 48 heures de drainage.

- Le drainage a ramené 1.300 ml d'un pus fétide contenant du bacillus subtilis ; absence de B.K..

L'évolution ultérieure est marquée par :

1°- Des signes radiologiques :

- Apparition d'une opacité dense et homogène du sommet gauche à limite inférieure convexe en bas.

- Il n'y a pas de modification des symptômes respiratoires. La température reste normale.

2°- La pleurésie de la grande cavité gauche s'est tarie en 10 jours.

3°- Une bronchoscopie (Dr. J.M. LEMOINE), le 27-XI-1964 :

"Epaississement muqueux, rouge, de la bronche principale gauche ; l'orifice inférieur gauche est très réduit par l'épaississement muqueux. La bronche lobaire supérieure gauche et sa bifurcation sont normales."

"L'aspiration-biopsie ne montre que des cellules épithéliales bronchiques, des cellules alvéolaires macrophagiques, et des nappes de polynucléaires altérés. Il n'a pas été constaté d'éléments atypiques."

En conclusion :

Il semble s'agir, chez un homme de 61 ans, porteur de séquelles de tuberculose pleuro-pulmonaire droite, d'un pyopneumothorax gauche, ayant déterminé un syndrome d'insuffisance respiratoire avec troubles psychiques et coma.

Il n'a pas été retrouvé de cancer à l'origine de cet accident infectieux.

Le malade est alors transféré dans le Service des Voies respiratoires de l'Hôpital Cochin, pour préciser la signification d'une opacité arrondie de la partie haute de l'hémithorax gauche.

o o

A l'entrée dans le Service du Pr. BROUET, le 1-12-1964 :

1°- Examen clinique :

Le malade est apyrétique, asthénique, dyspnéique en position de décubitus ; la toux est peu productive.

Il existe une submatité de la base gauche.

Le reste de l'examen est normal : T.A. 16-8, pouls à 80, régulier ; le foie, qui déborde de un travers de doigt, n'est pas douloureux. Sa surface est lisse et régulière. La conscience est normale.

2°- Electrocardiogramme : le 4-12-1964.

Rythme sinusal à 100. $\hat{A}QRS$ à 0°. Troubles diffus de la repolarisation comportant un sous-décalage en cupule à concavité supérieure de ST en D_1-D_2 et AVF, avec une onde U de $\frac{1}{2}$ mm de haut. En V_3, V_4, V_5, aspect semblable sans onde U bien visible. Cet aspect est évocateur d'hypokaliémie.

3°- Radiographie pulmonaire :

Persistance de l'opacité du sommet gauche,

ronde, dense, pseudo-tumorale, de 7 à 8 cm. de diamètre.

4°- Ponction pleurale :

Faite dans le 1er espace intercostal gauche, en avant, elle retire 500 ml de pus franc.

La radiographie thoracique faite après la ponction montre une image thoracique normale.

5°- Les faits biologiques (Voir Tableaux V et VI).

a)- Il est apparu de façon presque soudaine, le 1-12-1964, des modifications singulières des données biologiques chez ce malade, qui avait eu des bilans répétés dans le Service du Pr. Ag. GOULON, à Garches :

- la kaliémie passe de 4,3 mEq à 2,8 mEq,
- le pH est à 7,44,
- la $PaCO_2$ à 52 mm Hg,
- le CO_2 total plasmatique à 37,5 mEq.

Il n'y a eu ni diarrhée ni vomissement ; le malade ne recevait pas de corticoïdes ni de diurétiques. Il avait un apport de 3 g de ClK par jour.

b)- Quelques jours plus tard, le 4-12-1964.

- La kaliémie est toujours très basse, à 2,5 mEq, malgré l'administration depuis 4 jours de 12 g de ClK quotidiennement (170 mEq) ;

- La kaliurie est très importante : 110 mEq par jour ;

- Le pH est à 7,59 ;

- Le CO_2 total plasmatique, à 41,4 mEq ;

- La $Pa\,CO_2$, à 42 mm Hg.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Examens	11-11-1964	25-11	1-12 (1)	7-12	24-12	31-12
pH	7,36	7,46	7,44	7,53	7,56	7,56
CO_2 tot. (mEq/l.)	23	29	38	37,7	39,2	44
Pa CO_2 (mm Hg)	39	40	52	44,5	44	48,5
Sa HbO_2 (p.100)	80 %	95 %		91 %	93,5 %	91 %

(1) Sang veineux.

TABLEAU V - OBS. N° 2 - GER ...

Gaz du sang et équilibre acido-basique du plasma

Examens	11-11	25-11	1-12	7-12	15-12	31-12
Na Sang (mEq/l.)	143	130	135	132	136,5	143
K Sang (mEq/l.)	5,8	4,3	2,8	2,05	2,5	2,3
K urines (mEq/24h)	30	120	110	132	240	64
Apport de Potassium (mEq/l.)	70	41	170	170	170	170

TABLEAU VI - OBS. N° 2 - GER....

Equilibre ionique et apport de potassium

En résumé, le malade a été adressé dans le Service pour le diagnostic d'une image ronde de l'apex gauche faisant suite à un pyopneumothorax gauche chez un ancien bacillaire, et en voie de guérison.

L'image de l'apex gauche a pu être identifiée par ponction comme une pleurésie purulente localisée pseudo-tumorale.

Un fait singulier est la survenue, de façon soudaine au cours de l'évolution, d'une alcalose métabolique et d'une hypokaliémie.

Ces troubles n'ont pu être rattachés à aucune des causes habituelles d'alcalose métabolique ou d'hypokaliémie, telles que vomissements, diarrhée, ou prise de médications induisant une fuite potassique.

On a soulevé alors l'hypothèse d'un hypercorticisme paranéoplasique.

o o

Ce n'est que dans les jours suivants que va pouvoir être prouvé l'hypercorticisme et, ensuite, découvert le cancer.

1°)- L'hypercorticisme est confirmé par les dosages hormonaux qui ont été faits dans le Laboratoire du Pr. BRICAIRE, à l'Hôpital Cochin (Dr. LAUDAT). (Cf. Tableau VII).

Un premier dosage des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes a été fait deux semaines après l'apparition de l'hypokaliémie : il montre une augmentation nette des 17-hydroxycorticoïdes (23 mg) et aussi des 17-cétostéroïdes (15,2 mg), si l'on considère l'âge du malade : 61 ans. A cet âge, la valeur des 17-cétostéroïdes urinaires est inférieure à 10mg.

Un deuxième dosage, réalisé 12 jours plus tard, a montré une augmentation considérable de l'ex-

crétion urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-OH.

L'épreuve à l'A.C.T.H. n'a pas entraîné une augmentation très importante ; quant à l'épreuve de frénation, elle n'a pu être menée à son terme en raison du décès du malade.

En reprenant l'examen du malade, on note un aspect un peu bouffi du visage qui serait sans doute passé inaperçu si l'on n'avait pas eu la notion d'un hypercorticisme biologique.

Il n'y a pas d'autre signe de syndrome de Cushing.

2°)- La recherche d'un cancer viscéral.

Nous avons vu qu'à l'entrée du malade, le 2-XII-1964, l'examen clinique, à la recherche d'une éventuelle tumeur, était absolument négatif. L'image ronde intra-thoracique était, en fait, un aspect pseudo-tumoral de pleurésie médiastine. De plus, la bronchoscopie faite fin Novembre 1964 n'avait pas mis de cancer en évidence.

Les examens cliniques répétés durant le mois de Décembre 1964 ont permis de constater l'augmentation progressive de volume du foie, avec apparition d'éléments nodulaires manifestement tumoraux à sa surface. Ainsi, pouvait être affirmée l'existence d'un carcinome accompagné d'hypercorticisme.

Une laparoscopie, faite le 4-1-1965 (Dr. TERRIS), a montré :

"Nombreux nodules tumoraux blanchâtres à la face antérieure du foie, au bord inférieur et sur le lobe gauche. Un de ces nodules est ombiliqué. Les autres organes intrapéritonéaux sont normaux : ponction biopsie sur le nodule ombiliqué".

Examen histologique de la biopsie hépatique :

	Dosages statiques	Epreuve à l'A.C.T.H.			Frénation (2) 3me jour de Dexaméthasone
		Avant ACTH	1er jour (1)	2me jour	
Date	14-12-1964	26-12	27-12	28-12	8-1-1965
Volume urinaire	930 ml	2.000 ml.	2.210 ml	1.340 ml	900 ml
17-céto (mg/24 h)	15,2 mg	39 mg	45,3 mg	28 mg	20,2 mg
17-OH (mg/24 h)	23 mg	41 mg	66 mg	30 mg	6,3 mg

TABLEAU VII - OBS. N° 2 : GER ...

Dosages hormonaux du cas N° 2

(1)- Après perfusion de 75 U.I. d'A.C.T.H.

(2)- L'épreuve de frénation a été incomplète en raison du décès du malade.

"Il s'agit de métastases d'un carcinome anaplasique". (Dr. Joëlle ANDRE).

On a ainsi la preuve de métastases cancéreuses du foie, sans pouvoir préciser quelle est la tumeur primitive, qui peut être essentiellement bronchique ou digestive. Seule l'autopsie permettra d'affirmer l'origine bronchique.

L'évolution est très rapidement fatale.

Le malade sombre dans le coma et meurt le 9-1-1965.

o o

EXAMEN ANATOMIQUE

L'examen post-mortem a été fait le lendemain du décès.

1°)- Examen microscopique.

a)- Etage sous-diaphragmatique :

- Ascite peu abondante, discrètement hémorragique.

- Le foie pèse 2.150 g. Il existe de nombreuses métastases nodulaires, certaines ombiliquées, en surface et en plein parenchyme.

- Le pancréas est le siège d'une tumeur qui occupe la moitié de la tête du pancréas : tumeur dure, blanchâtre, avec, en un point, une nécrose vraisemblablement hémorragique. Le corps et la queue du pancréas sont absolument normaux. Il existe quelques adénopathies tumorales près de la tête du pancréas.

- La vésicule biliaire est normale, mais il existe une petite adénopathie tumorale au niveau du col, ne comprimant pas les voies biliaires.

- Les autres organes intra-péritonéaux sont normaux.

- Les deux surrénales sont nettement augmentées de volume (chacune 12 g). A la coupe : hyperplasie ; aspect jaune foncé, presque ocre, de la corticale, et l'on trouve plusieurs petites métastases nodulaires.

- Les reins sont macroscopiquement normaux.

- La prostate est oedémateuse.

b)- Examen du thorax :

- Larynx, cordes vocales et partie haute de la trachée sont normaux. Il y a quelques végétations blanchâtres sur la face droite de la trachée.

On retrouve ces végétations blanchâtres sous-muqueuses sur la caréna et la face membraneuse des deux bronches principales.

- Poumon et bronches droits : à droite, elles s'arrêtent en regard de la bronche lobaire supérieure, et les autres bronches droites sont normales. On trouve cependant plusieurs foyers suppurés dans le segment dorsal du lobe supérieur droit et à la partie postérieure de la pyramide basale.

- Poumon et bronches gauches :

La face postérieure de la bronche lobaire supérieure est le siège d'un dépoli blanchâtre, sous-muqueux, plus ou moins bourgeonnant. Le bourgeonnement est maximum au niveau de l'éperon lobaire supérieur.

La bronche lobaire inférieure est totalement infiltrée par une prolifération tumorale, sous-muqueuse, qui en diminue le calibre sans l'obstruer, et cette infiltration se prolonge jusqu'à 1 cm en-dessous de la naissance de la bronche apicale du lobe inférieur. Nombreuses adénopathies interbronchiques anthracosiques et tumorales.

Le poumon gauche est entouré d'une gan-

gue pleurale tumorale, symphysée sur la moitié supérieure du poumon, ménageant une poche pleurale contenant 400 à 500 ml de pus.

- Médiastin :

Volumineuses adénopathies médiastinales, essentiellement postérieures et latérales, entre trachée et oesophage. Le groupe ganglionnaire inter-trachéo-bronchique est totalement tumoral.

- Coeur :

Il n'y a pas d'envahissement péricardique. Il existe un discret athérome coronarien. Pas d'hypertrophie des cavités cardiaques.

c)- Examen du cerveau et hypophyse :

Les méninges sont normales.
Le cerveau est normal extérieurement.
L'hypophyse est macroscopiquement normale.

Au total, sur le plan macroscopique :

Tumeur médiastinale et bronchique.
Métastases pancréatique, hépatiques et surrénaliennes.

2°)- Examen histologique.

(Pr. Ag. J. CHRETIEN, Mme le Dr. MIKOL)

a)- Arbre bronchique :

Les bronches principales, les bronches lobaires supérieures et inférieures gauches sont massivement envahies par un "carcinome anaplasique à petites cellules". La péribronche est également envahie ; le carcinome ne respecte guère que l'épithélium et les cartilages.

b)- Envahissement local :

La caréna, la partie basse de la trachée, les ganglions inter-trachéo-bronchiques sont massi-

vement envahis par la tumeur qui est toujours du même type. La plèvre pariétale gauche est également envahie.

c)- Métastases à distance :

"La tête du pancréas est le siège de trois nodules tumoraux ayant la structure d'un carcinome anaplasique à petites cellules. Cet aspect répond à des métastases d'un carcinome anaplasique bronchique. Des adénopathies juxta-pancréatiques sont également tumorales".

Foie : même aspect des métastases.

Prostate : il existe un petit nodule tumoral métastatique et un adénomyome.

d)- Les surrénales :

Il existe une nette hyperplasie spongiocytaire siégeant essentiellement dans la zone fasciculée. En outre, il existe de multiples métastases, tantôt microscopiques, intra-capillaires, tantôt plus volumineuses, nodulaires.

e)- L'hypophyse est normale.

f)- Cerveau : il existe une zone d'atrophie frontale, mais pas de métastases à ce niveau. Il existe une petite métastase au niveau du tronc cérébral, sur le faisceau pyramidal, de la taille d'une tête d'épingle.

o o

CONCLUSION

Survenue chez un ancien tuberculeux, à l'âge de 61 ans, d'un pyopneumothorax spontané, non tuberculeux. Dans les suites, apparaît une alcalose métabolique avec hypokaliémie, dont on peut préciser le jour d'apparition.

Cette alcalose métabolique avec hypokaliémie est la traduction d'un hypercorticisme surrénal paranéoplasique, dont on peut faire la preuve du vivant du malade. L'origine bronchique du cancer n'est affirmée qu'à l'autopsie. L'évolution de l'hypercorticisme a duré en tout 36 jours.

La vérification anatomique a permis d'affirmer l'existence d'un cancer bronchique anaplasique à petites cellules avec envahissement local important. En outre, il existe des métastases hépatiques et pancréatiques. Les surrénales sont hyperplasiques, pesant 12 g chacune ; en outre, elles contiennent quelques foyers métastatiques. L'hypophyse est normale.

Chapitre I

FREQUENCE, AGE ET SEXE

I- FREQUENCE.

La fréquence des syndromes d'hypercorticisme paranéoplasique est difficile à apprécier pour plusieurs raisons.

1°- Leur identification est relativement récente.

Ce n'est guère qu'en 1960, après les travaux de ALLOT et SKELTON (1), groupant 24 cas, et, en France en 1962, après les études de BERTHELOT, J.P. BENHAMOU et J. FAUVERT (4), puis de L. de GENNES, H. BRICAIRE et J. LEPRAT (20), que l'on a recherché d'une façon systématique un tel syndrome au cours de l'évolution des cancers.

2°- L'évolution souvent très rapide de ces syndromes fait qu'ils peuvent très facilement passer inaperçus.

- Les signes cliniques manquent souvent.

- Les signes biologiques ne sont pas toujours interprétés à leur juste valeur.

- Et donc un certain nombre d'examens, qui pourraient confirmer le diagnostic, ne sont pas effectués.

3°- On peut ainsi penser que de nombreux cas ne sont pas publiés, faute d'examens biologiques ou ana-

tomiques complets qui permettraient d'affirmer l'hypercorticisme et de le rattacher à un syndrome paranéoplasique.

C'est dire que toute statistique cherchant à apprécier la fréquence de l'hypercorticisme paranéoplasique reste assez illusoire. Néanmoins, on peut dire qu'il s'agit d'un syndrome rare :

- Nous avons relevé 14 observations de langue française d'hypercorticisme paranéoplasique, dont 4 concernant des cancers bronchiques (4, 9, 10, 14, 19, 22, 35, 42, 51).

- D'après les statistiques récentes, plus de 93.000 personnes sont mortes de cancer en 1965 en France.

Même en admettant, pour les raisons données plus haut, que bien des hypercorticismes paranéoplasiques restent méconnus, il semble que le pourcentage, par rapport au total de cancers, soit très peu élevé.

Dans le service des voies respiratoires de l'Hôpital Cochin, où sont hospitalisés chaque année près de 80 cancers primitifs des bronches, la fréquence de l'hypercorticisme paranéoplasique paraît extrêmement faible : 2 cas en 2 ans.

Cela prend d'autant plus de valeur qu'en 1964 et 1965, ce syndrome a été systématiquement recherché cliniquement, par le dosage de la kaliémie, par l'étude de l'équilibre acido-basique du plasma, enfin par l'étude de l'électrocardiogramme.

Ainsi, l'étude systématique des électrocardiogrammes au cours du cancer bronchique, dans un travail de P. CONSTANS (18) portant sur 96 cas, n'a jamais montré d'hypokaliémie en l'absence d'hypercorticisme.

Notre observation N° 2 appelle la remarque suivante : avant la date du 1-12-1964, le syndrome biologique était absent ; il ne s'est révélé que tar-

divement dans le cours de la maladie. Seuls les bilans répétés permettent donc de saisir l'apparition du syndrome.

Une observation récente du Service vient confirmer que les éléments permettant le diagnostic sont parfois décelables trop tardivement pour permettre de faire les examens nécessaires :

= Un homme de 72 ans a été adressé dans le Service, pour le diagnostic d'une image pulmonaire anormale ; celle-ci correspondait, de toute évidence, à un carcinome étendu du poumon gauche.

Le bilan systématique a montré une kaliémie à 2,8 mEq et une alcalose métabolique. L'E.C.G. était typique d'hypokaliémie.

Ce sont malheureusement les seuls éléments que nous possédons pour penser à un hypercorticisme paranéoplasique vraisemblable ; le décès rapide du malade, 10 jours après son hospitalisation, n'a pas permis de faire des dosages hormonaux, et l'opposition de la famille a empêché l'autopsie.

o
o o

Ces réserves étant faites sur la difficulté d'apprécier la fréquence de l'hypercorticisme paranéoplasique en général, on peut essayer de répondre à deux questions concernant l'hypercorticisme au cours du cancer bronchique :

1 - Quelle est la fréquence respective des hypercorticismes associés aux cancers bronchiques et des hypercorticismes associés à des cancers d'autres organes ?

2 - Quel est le type histologique du cancer bronchique responsable ?

1/- Fréquence respective des hypercorticismes associés à un cancer bronchique et des hypercorticismes associés à un cancer extra-respiratoire.

Nous avons pu prendre connaissance de 108 cas d'hypercorticisme paranéoplasique.

53, soit 49 %, sont dus à des tumeurs bronchiques.

Ce chiffre est un peu plus élevé que dans les publications précédentes :

- 27 cas sur 64 = 42 % dans la revue de BERTHELOT et collaborateurs (4).
- 38 cas sur 100 colligés par BRICAIRE et collaborateurs (10) (y compris les cas de BERTHELOT).

Il faut signaler que, dans les deux dernières années, il a été publié surtout des cas de cancers bronchiques.

Sur le tableau VIII sont portés les chiffres concernant les diverses tumeurs responsables d'hypercorticisme paranéoplasique.

Origine des tumeurs	Nombre de cas	Pourcentage
Bronchique	53	49 %
Thymique	18	16,7 %
Pancréatique	14	13 %
Ovarienne	6	5,6 %
Digestive	4	3,7 %
Divers	13	12 %
TOTAL	108	100 %

TABLEAU VIII - Siège de la tumeur.
à l'origine de 108 cas d'hypercorticisme paranéoplasique

On voit que les tumeurs bronchiques viennent largement en tête des cancers accompagnés d'hypercorticisme. Près d'un cas d'hypercorticisme sur deux reconnaît un carcinome bronchique à son origine. La proportion de cancers bronchiques parmi les diverses tumeurs malignes est bien inférieure à ce chiffre. En France, par exemple, le cancer bronchique représente 5 à 6 % des cancers en général : 5.500 sur plus de 90.000 cancers relevés chaque année.

2/- Le type histologique des cancers bronchiques en cause.

On ne trouve de syndrome paranéoplasique que dans les cancers bronchiques de certains types :

- anaplasiques à petites cellules,
- anaplasiques,
- et dans certaines tumeurs carcinoïdes.

Or, ces formes représentent 20 à 25 % des carcinomes bronchiques. Par exemple, une statistique récente, portant sur trois ans, établie dans le Service des Voies respiratoires de l'Hôpital Cochin (Dr. ABELOOS), a montré que, sur 211 cas de tumeurs primitives des bronches, il existe 19,5 % de tumeurs anaplasiques, à petites cellules ou non, et 1,5 % de tumeurs carcinoïdes. (Tableau IX).

Ces chiffres recoupent ceux de la littérature.

Parmi les 53 cas de carcinomes bronchiques accompagnés d'hypercorticisme que nous avons relevés, nous avons noté 29 cancers anaplasiques à petites cellules, 20 cancers anaplasiques sans différenciation et 4 tumeurs carcinoïdes d'évolution maligne (15, 43, 24, 46).

Il faut souligner que, parmi les cancers indifférenciés, aucun n'a été considéré comme : "épidermoïde indifférencié".

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Epidermoïdes	129	68 %
Anaplasiques (1)	37	19,5 %
Adéno-carcinomes	9	4,5 %
Réticulo-sarcome	1	0,5 %
Type imprécis	12	6 %
Carcinoïdes (2)	3	1,5 %

(1)- Indifférenciés et à petites cellules.

(2)- Nous ne comptons pas ici les deux cas de tumeurs carcinoïdes des bronches, découvertes après des surrénalectomies pour syndrome de Cushing, et pour lesquels nous n'avons pas de certitude biologique. (COHEN (16)).

TABLEAU IX

Type histologique de 211 tumeurs primitives bronchiques

(Service du Pr. BROUET - 1961 à 1964)

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Anaplasique à petites cellules (oat-cells des auteurs anglo-saxons)	29	55 %
Anaplasiques	20	37,5 %
Tumeurs carcinoïdes	4	7,5 %

TABLEAU X

Type histologique des cancers bronchiques accompagnés d'hypercorticisme

(53 cas relevés)

La fréquence des carcinomes anaplasiques des bronches à l'origine d'un hypercorticisme paranéoplasique est donc manifeste.

Au total, les tumeurs bronchiques anaplasiques, qui ne représentent que 1 % des tumeurs malignes de toutes localisations, sont responsables de 50 % des hypercorticismes paranéoplasiques.

L'absence de carcinome épidermoïde bronchique associé à un hypercorticisme, et la grande similitude histologique entre les différentes tumeurs en cause, quelle que soit leur origine, ont pu faire penser à MEADOR (39) et LIDDLE (31) qu'il s'agissait d'un type particulier de tumeur.

Signalons cependant qu'il existe dans la littérature 2 cas (DOMART (22), en France, et LORENTZ (34)) où un carcinome épidermoïde oesophagien, très différencié, était accompagné d'un hypercorticisme.

II - A G E.

L'âge moyen de 53 sujets atteints d'hypercorticisme compliquant un cancer bronchique est de 55 ans. Cet âge est sensiblement égal parmi les groupes des hommes (54,2 ans) et parmi les groupes des femmes (55,2 ans).

Cet âge recoupe l'âge habituel auquel s'observe le cancer bronchique (59 ans), dans la plupart des statistiques.

Sur le tableau XI, nous avons porté les âges auxquels sont survenus les hypercorticismes compliquant une tumeur maligne, quelle que soit son origine. L'âge de survenue au cours des tumeurs extra-respiratoires est bien inférieur à celui des tumeurs bronchiques : la moyenne est de 39 ans. En outre, il semble que les tumeurs pancréatiques et thymiques compliquées

d'hypercorticisme surviennent plus précocement que les tumeurs habituelles de ces organes.

Cancer en cause	Hommes	Femmes	Total	Age moyen
Bronches	37	16	53	55 ans
Thymus	10	8	18	35 ans
Pancréas	2	12	14	38 ans
Ovaires		6	6	41,5 ans
Digestif	1	3	4	54 ans
Divers	7	6	13	42 ans
TOTAL	57	51	108	46,5 ans

TABLEAU XI

Age moyen de survenue de l'hypercorticisme au cours des différents cancers.

III - SEXE.

La proportion de femmes atteint 30 % (16 cas sur 43), alors que la proportion des cancers bronchiques féminins n'atteint que 5 à 6 % en général. Il faut souligner cependant que, chez la femme, lorsqu'il existe un cancer bronchique primitif, il est plus volontiers anaplasique que chez l'homme (J.M. LEMOINE).

Cette différence, significative, est à rapprocher de celle des hypercorticismes accompagnant un cancer du pancréas : 12 cas sur 14, alors que le cancer du pancréas, comme le cancer bronchique, est essentiellement masculin.

CONCLUSION

La fréquence des syndromes d'hypercorticisme paranéoplasique est difficile à apprécier. De nombreux cas doivent rester non diagnostiqués. Néanmoins, il semble s'agir d'une complication rare.

De l'étude de 53 cas d'hypercorticisme compliquant une tumeur bronchique que nous avons retrouvés dans la littérature, il ressort que seules les tumeurs anaplasiques et carcinoïdes sont à l'origine d'un tel syndrome.

En outre, ces tumeurs bronchiques de type anaplasique représentent la cause élective des hypercorticismes paranéoplasiques en général. En effet, elles sont responsables de 50 % de tous les cas d'hypercorticisme, alors qu'elles ne représentent qu'environ 1% des cancers en général.

L'âge auquel survient une telle complication est l'âge habituel du cancer bronchique.

Enfin, on note leur relative fréquence dans le sexe féminin.

Chapitre II

ETUDE CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE

Nous envisagerons successivement, dans ce chapitre :

I - La traduction clinique de l'hypercorticisma paranéoplasique au cours des cancers bronchiques.

II - Les signes révélateurs de l'affection.

III - Les examens qui permettent d'identifier:

- le cancer,
- l'hypercorticisme.

IV - L'évolution clinique.

o o

I - HYPERCORTICISME PARANEOPLASIQUE ET SYNDROME DE CUSHING.

Le syndrome de Cushing comporte un certain nombre de signes cliniques et de signes paracliniques que nous avons portés sur le Tableau XII. Sur ce même tableau, est porté le nombre de fois où ces signes ont été observés dans les hypercorticismes accompagnant un cancer bronchique.

Si l'on considère comme syndrome de Cushing les

cas où il existe au moins deux signes cliniques d'hypercorticisme, l'existence d'un syndrome de Cushing est présent dans 26 des 53 cas publiés (soit 49 % des cas). Il est rare que le tableau soit plus complet.

Dans nos deux observations, les éléments d'un syndrome de Cushing étaient absents. Faut-il lui rapporter l'aspect un peu bouffi du visage, noté dans l'observation N° 2 ? Le fait est possible, mais non certain. En tout cas, il n'avait pas suffi, à lui seul, à faire évoquer le diagnostic.

Dans l'observation N° 1, on pourrait retenir l'amyotrophie qui a été considérable, mais on peut la mettre aussi sur le compte de la dénutrition.

Signes cliniques	Nombre de cas
Faciès lunaire	20
Obésité	15
Hirsutisme	13
Buffalo Neck	8
Vergetures	7
Pigmentation	7
Amyotrophie	6
Signes paracliniques	
Hypertension artérielle (> 16 de maxima)	13
Ostéoporose	6
Diabète	24

TABLEAU XII

Les différents éléments du syndrome de Cushing au cours des hypercorticismes paranéoplasiques accompagnant un cancer bronchique.

En outre, deux signes méritent discussion :

1°/- Les oedèmes des membres inférieurs sont cités par de nombreux auteurs. Leur pathogénie reste obscure. Il faut en rapprocher notre observation N° 1, où des oedèmes des membres inférieurs ont été le premier signe pathologique remarqué par le malade : ce sont ces oedèmes qui ont motivé la consultation médicale. Ils étaient encore présents à la phase terminale ; il paraît difficile de préciser leur mécanisme : les seules certitudes sont négatives : ils n'étaient pas en rapport avec une insuffisance cardiaque et ne pouvaient pas, non plus, être rapportés à une compression tumorale.

2°/- Des troubles psychiques sont notés, à des degrés divers, dans le tiers des observations d'hypercorticisme paranéoplasique.

Il est à rappeler que, dans notre observation N° 1, des troubles psychiques très importants, avec délire de mort, puis coma, ont accompagné l'évolution de l'affection, faisant soupçonner une métastase cérébrale qui n'a été retrouvée ni à l'E.C.G., ni à l'autopsie.

Dans l'observation N° 2, on a pu noter des troubles psychiques dans les antécédents immédiats, et c'est un coma qui a amené l'hospitalisation du malade. Il n'y avait pourtant aucun signe clinique ni biologique d'hypercorticisme. De plus, l'insuffisance respiratoire pouvait être incriminée à leur origine (hypoxie).

o
o o

Sur le Tableau XIII est portée la fréquence du syndrome de Cushing, au cours des hypercorticismes paranéoplasiques accompagnant les cancers de divers organes :

Tumeurs primitives	Nombre de cas totaux	Syndrome de Cushing	
		Nombre de cas	Pourcentage
Bronchique	53	26	49 %
Pancréatique	14	11	78 %
Thymique	18	16	89 %
Diverses	23	14	61 %
TOTAL	108	67	

TABLEAU XIII

On voit que la fréquence du syndrome clinique de Cushing est plus importante dans les cancers extra-respiratoires que dans les cancers bronchiques. Le fait est surtout marqué dans les cancers thymiques et pancréatiques.

De plus, le syndrome de Cushing est généralement au complet au cours des cancers extra-respiratoires, ce qui n'est pas le cas dans les cancers bronchiques.

Comme on le reverra, peut-être faut-il voir dans cette différence une conséquence de la durée d'évolution du syndrome, généralement plus courte en cas de carcinome bronchique.

o o

II - LES SIGNES RÉVÉLATEURS DE L'AFFECTION.

Ils sont extrêmement variables. Souvent (1/3 des cas), le malade vient consulter pour des troubles qui ne sont évocateurs ni d'un cancer bronchique, ni d'un hypercorticisme. Ainsi, notre premier malade a consulté pour des oedèmes des membres inférieurs.

Dans la majorité des cas cependant (52 %), c'est le cancer qui a fait tout d'abord sa preuve, l'hypercorticisme n'apparaissant qu'au cours de l'évolution.

Dans six cas, un syndrome de Cushing est apparu alors que le cancer n'était pas connu. Mais cette éventualité reste rare, car le syndrome clinique n'a bien souvent pas le temps d'apparaître, et si l'on attendait les éléments cliniques de l'hypercorticisme pour en faire le diagnostic au cours du cancer bronchique, on s'exposerait à le méconnaître dans la majorité des cas.

Dans trois cas (HUDSON (54), SOBOTA (46) et notre observation N° 2, c'est la découverte d'une alcalose et d'une hypokaliémie qui a permis d'envisager le diagnostic de cancer et d'hypercorticisme paranéoplasique.

Dans 16 cas enfin, le cancer et l'hypercorticisme sont apparus aux observateurs comme concomitants.

Dans nos deux cas :

- Cas N° 1 : le cancer a été soupçonné le premier sur l'image radiologique, et confirmé par bronchoscopie. L'examen biologique (ionogramme) mit ensuite sur la voie de l'hypercorticisme.

- Cas N° 2 : Il n'y avait aucun signe direct de cancer ; le malade était soigné pour un pyopneumothorax en voie de guérison. Néanmoins, le cancer bronchique avait été recherché, comme il est de règle, lors d'un accident infectieux chez un sujet ayant dépassé la quarantaine. Les premières investigations

étaient restées négatives. C'est l'apparition d'une alcalose métabolique avec hypokaliémie qui a incité à rechercher l'hypercorticisme et de nouveau le cancer.

o o

III - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES QUI ONT PERMIS D'IDENTIFIER LE CANCER BRONCHIQUE ET L'HYPERCORTICISME.

a)- Le cancer bronchique.

La radiographie pulmonaire est l'examen primordial :

- Dans le cas où le malade consulte pour des signes non respiratoires, seule la radiographie systématique a pu mettre sur la voie. Nous avons retrouvé ainsi 13 cas, dont un cas personnel (Obs. N° 1).

- A elle seule, la radiographie permet souvent de faire un diagnostic vraisemblable de cancer bronchique.

La bronchoscopie peut apporter la preuve absolue du cancer et permet, par les prélèvements biopsiques, de préciser son type histologique.

Mais ces examens ont leurs limites :

= Dans notre deuxième cas, par exemple, la radiographie n'a montré que des images en rapport avec une pleurésie qui s'est révélée être purulente. Une bronchoscopie, faite quarante jours avant le décès par le Dr. LEMOINE, n'avait montré qu'une inflammation localisée, et l'aspiration-biopsie avait été négative.

= Dans le cas de SOBOTA (46), la radiographie pulmonaire avait montré, chez une femme de 21 ans, une opacité nodulaire de la partie moyenne du poumon droit, considérée comme d'origine tuberculeuse. Elle a été

traitée par I.N.H. et Streptomycine jusqu'à l'apparition d'un syndrome d'alcalose avec hypokaliémie. L'autopsie a montré qu'il s'agissait d'une tumeur carcinoïde bronchique.

b)- Le syndrome biologique d'hypercorticisme est presque toujours révélé par le dosage du potassium plasmatique, de la réserve alcaline ou du pH sanguin.

Il faut cependant souligner que, dans les deux cas de MEADOR (39), c'est l'E.C.G. qui a révélé l'hypokaliémie avant tout dosage.

Dans un deuxième temps, les dosages hormonaux permettent d'affirmer l'hypercorticisme surrénalien.

o o

IV - EVOLUTION CLINIQUE.

La durée d'évolution des syndromes d'hypercorticisme paranéoplasique est extrêmement courte.

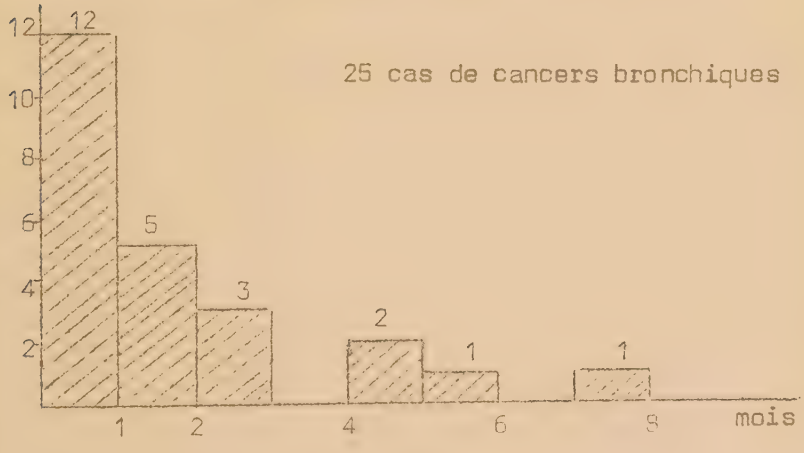


TABLEAU XIV

Durée d'évolution
des cancers bronchiques avec hypercorticisme.

Sur les 25 cas où nous avons pu avoir des renseignements précis, près de 50 % ont évolué vers la mort en moins d'un mois.

Dans nos deux cas, l'évolution a été également extrêmement courte.

- Cas N° 1 : 28 jours après l'apparition des premiers symptômes.

- Cas N° 2 : 36 jours. Rappelons que nous pouvons, là, affirmer avec précision la durée d'évolution, puisque nous avons assisté à l'apparition du syndrome d'hypokaliémie et d'alcalose. Sur le plan clinique, les métastases hépatiques sont également apparues au cours de l'hospitalisation.

L'étude des évolutions relativement plus prolongées est intéressante :

- Dans un des cas de MEADOR (39), l'évolution a été de six mois, après pneumonectomie pour cancer bronchique. Un syndrome de Cushing évident est apparu par la suite.

- Dans un des cas de PRUNTY (43), l'évolution a duré huit mois. Il existait également un syndrome de Cushing clinique.

- Dans les deux cas de BILLINGHURST (6), évolution de trois mois et syndrome d'hypercorticisme clinique.

- Par contre, dans le cas de FRIEDMAN (25), où l'évolution a été relativement longue (5 mois), l'hypercorticisme biologique ne s'est pas accompagné de manifestations cliniques.

On peut donc penser, malgré ce dernier cas, qu'une évolution assez longue est nécessaire pour voir apparaître un syndrome clinique. Ce fait expliquerait la fréquence relative des syndromes cliniques d'hypercorticisme dans les cancers non respiratoires dont l'évolution est, en moyenne, un peu plus longue que dans les cancers bronchiques : 3 mois $\frac{1}{2}$ au lieu de 2 mois.

CONCLUSION

La traduction clinique de l'hypercorticisme paranéoplasique, au cours des cancers bronchiques, est en général pauvre. C'est dans à peine la moitié des cas qu'il existe deux éléments cliniques d'un syndrome de Cushing : encore, bien souvent, ne suffisent-ils pas à faire le diagnostic. Ils ne sont souvent considérés à leur juste valeur qu'après l'affirmation du diagnostic sur des éléments biologiques.

Le plus souvent, le cancer est reconnu en premier, comme dans une de nos observations. Parfois, c'est la découverte d'une alcalose métabolique avec hypokaliémie qui fait entreprendre les investigations permettant d'affirmer le cancer et l'hypercorticisme.

L'évolution clinique est en général très courte, n'excédant pas quelques semaines.

Chapitre III

SIGNES BIOLOGIQUES

Les signes biologiques constituent souvent l'élément essentiel du syndrome d'hypercorticisme paranéoplasique. Au cours des cancers bronchiques, ils sont, dans près de la moitié des cas, les seuls signes à témoigner de l'hypercorticisme.

Nous envisagerons successivement :

I- L'alcalose avec hypokaliémie, stigmate pratiquement constant de ce syndrome ;

II- Les dosages hormonaux ;

III- Les épreuves dites "dynamiques" :

- test à l'A.C.T.H.
- épreuves de frénation.

IV- Les dosages des différentes substances qui ont pu être faits dans :

- les tumeurs,
- les métastases,
- les surrénales,
- l'hypophyse.

I - L'ALCALOSE METABOLIQUE AVEC HYPOKALIEMIE.

Elle est mise en évidence par des examens élémentaires :

- dosage du potassium plasmatique et urinaire,
- détermination de la réserve alcaline.

Des examens complètent ensuite l'étude de l'équilibre acido-basique du plasma :

- pH sanguin,
- Pa CO_2

1)- Dosage de la kaliémie.

C'est l'examen de base et, dans certaines observations privilégiées, il a permis de mettre sur la voie de l'hypercorticisme.

Au cours des hypercorticismes du cancer bronchique, l'hypokaliémie est presque constante. Sur les 41 cas de cancer bronchique où l'on possède un dosage du potassium sanguin, il était inférieur à 2,5 mEq par litre dans 20 cas, et, dans 5 cas seulement, il était supérieur à 4 mEq par litre.

Rappelons qu'en général, l'E.C.G. est évocateur ou typique d'hypokaliémie. Un tel aspect invite à vérifier le chiffre du potassium plasmatique.

2)- L'élimination urinaire du potassium,

quand elle est notée, est toujours très importante, dépassant 100 mEq par jour.

- Dans plus des 3/4 des cas, il n'a pas été possible d'augmenter le taux sanguin du potassium, malgré un apport de 140, voire 170 mEq de potassium par jour (10 à 12 g de ClK).

- L'élimination urinaire augmente en même temps que les apports.

3)- L'alcalose métabolique.

= Elle est mise en évidence, le plus souvent, par le dosage de la réserve alcaline, qui se montre très élevée dans l'immense majorité des cas, puisque la moyenne est de 39 mEq pour les 41 cas de cancer bronchique où le chiffre est donné.

Nous avons compté dans cette moyenne :

- 1 cas (MAC DANIEL) (36), où la R.A. est à 24 mEq/litre. Il n'y a pas non plus d'hypokaliémie.

- 1 cas (BILLINGHURST) (6) à 25 mEq et la kaliémie à 2,3 mEq.

- 1 autre cas de BILLINGHURST où la kaliémie est à 3,6 mEq et la R.A. est notée "normale".

Malgré ces trois cas, la fréquence et l'importance de l'alcalose avec hypokaliémie sont telles qu'on peut les considérer comme primordiales ; et la constatation d'un syndrome d'hypokaliémie avec alcalose métabolique, au cours d'un cancer bronchique, doit faire penser à la survenue d'un hypercorticisme paranéoplasique. Le diagnostic est très probable lorsqu'il n'existe pas d'autre cause d'alcalose métabolique avec hypokaliémie : traitement diurétique au long cours, déplétion digestive, absorption régulière d'eau bicarbonatée, traitement corticoïde.

= Le pH sanguin n'a été rapporté que dans 12 cas. Il est toujours très élevé, au-dessus de 7,50 d'une façon parfois impressionnante.

7,72 dans le cas de MACH (25) ;
7,70 dans le cas de SPAUDLING (cité par BERTHELOT (4)).

= La Pa CO_2 est bien rarement notée.
Ses modifications ne sont pas importantes. Elle peut être élevée modérément par compensation respiratoire partielle de l'alcalose.

Les faits observés dans nos deux observations

personnelles sont tout à fait conformes à ce que nous venons de voir :

1°- Dans les deux cas, il existait une hypokaliémie avec un chiffre de potassium plasmatique toujours compris entre 2 et 3 mEq par litre.

Dates	11-XI 1964	25-XI 1964	1-XII 1964	24-XII 1964	Moyenne de 10 j.
K plasma mEq/litre	5,8	4,3	2,8	2,7	2,6
K urines mEq/24 h.	30	120	110	240	160
Apport en K par 24 h.	70	41	140	170	170
CO_3H en mEq	23	29	38	39	42

TABLEAU XV

Potassium plasmatique, urinaire et apport potassique dans le cas N° 2 : GER ...

La moyenne de 10 jours, indiquée dans le tableau, a été faite sur la période du 15 au 25-XII-1964.

Cette hypokaliémie est en rapport avec une fuite urinaire massive. Celle-ci a pu être particulièrement bien étudiée dans l'observation N° 2.

Dans la période initiale de réanimation à l'Hôpital de Garches, le malade recevait un apport plutôt supérieur aux pertes urinaires, et d'ailleurs la kaliémie est élevée (chiffres du 11-XI-1964). Par chance, est saisi un instantané, le 25-XI-1964, où l'on

constate une majoration de l'élimination urinaire qui passe à 120 mEq par 24 heures. La kaliémie est encore à 4,3 mEq ; la poursuite de cette élimination considérable entraîne une hypokaliémie franche (Dosage du 1-XII-1964).

Il est encore intéressant de souligner qu'un apport massif quotidien arrivait tout juste à compenser l'élimination urinaire, évitant une baisse plus importante de la kaliémie, mais n'arrivant absolument pas à relever celle-ci.

Remarquons que le chiffre élevé de la kaliémie, noté dans l'observation N° 1, le jour de la mort, était dû à une oligurie extrême.

2°- L'alcalose métabolique est également très nette dans nos deux observations : voir tableaux I et V. Le pH reste aux alentours de 7,56 dans les deux cas, et la réserve alcaline très élevée. L'étude de la Pa CO_2 et de la saturation oxyhémoglobinée (Sa Hb O_2) met en évidence une différence dans la réaction respiratoire de nos deux malades à cette alcalose métabolique.

Dans le premier cas, il y a une normocapnie avec une tendance à l'hyperventilation, en rapport vraisemblable avec une baisse de la saturation oxyhémoglobinée.

Dans le deuxième cas, au contraire, malgré une hypoxie nette (Sa Hb O_2 = 90 %), il y a une tendance à l'hypoventilation ; la Pa CO_2 augmente en même temps que la réserve alcaline, mais ce phénomène est insuffisant pour compenser l'alcalose.

o
o o

Il est intéressant de comparer ces données biologiques avec celles observées au cours des hypercorticismes paranéoplasiques des cancers non respiratoires.

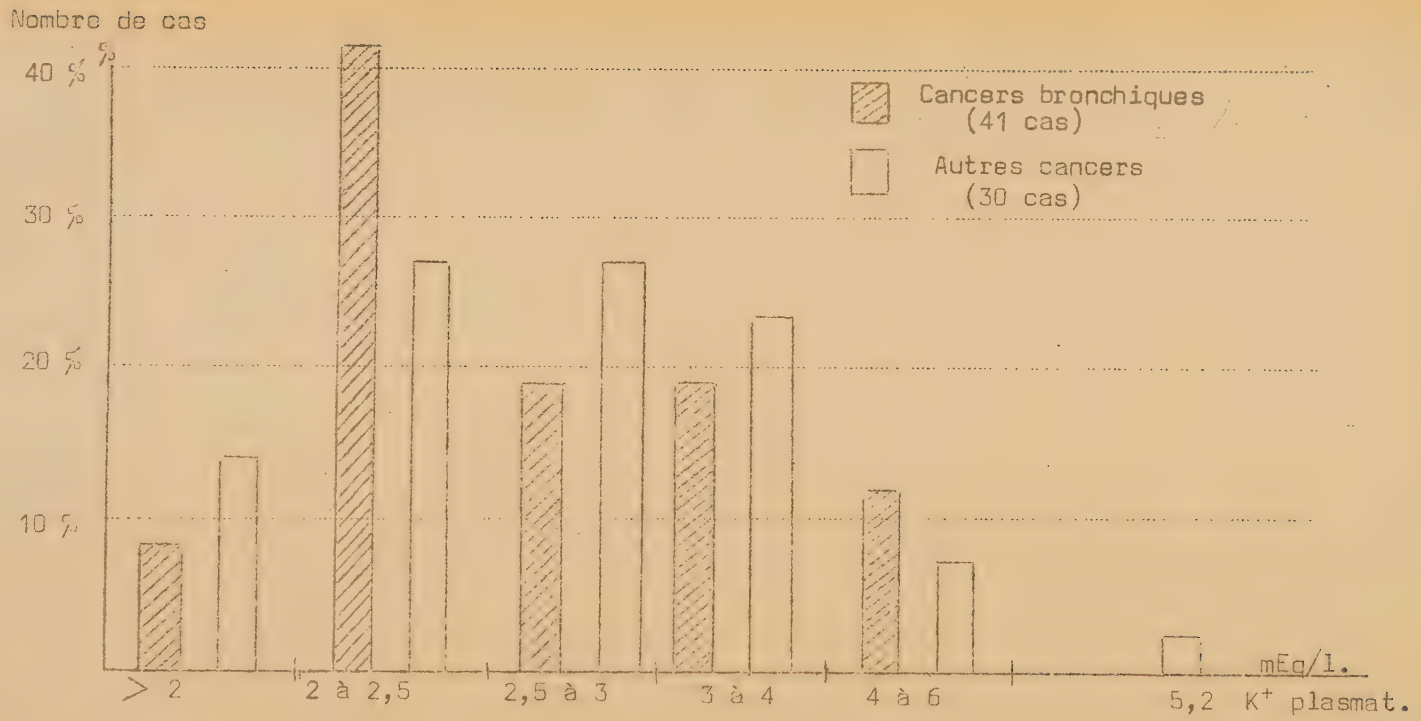


TABLEAU XVI

Kaliémie au cours de 41 cancers bronchiques et 30 cancers d'autres organes avec hypercorticisme paranéoplasique

On voit que, au cours des cancers non respiratoires, la baisse de la kaliémie est aussi fréquente que dans les cancers bronchiques. Par contre, elle est, en général, moins marquée.

L'alcalose métabolique est également un symptôme biologique fondamental qui manque rarement lorsqu'il est recherché au cours des hypercorticismes accompagnant un cancer extra-respiratoire.

o
o o

Nous avons ensuite comparé l'hypokaliémie des syndromes paranéoplasiques avec celle rencontrée au cours des syndromes de Cushing par hyperplasie simple des surrénales.

Dans la revue de BAGSHAWE (2), cité par M. LINQUETTE et J. LEPRAT (32), sur 88 cas de syndrome de Cushing "ordinaire" , on trouve des kaliémies comprises entre 5, 3 et 3,1 mEq/litre. Alors que, dans 23 cas d'hyperplasie surrénalienne accompagnant un cancer non surrénal, la kaliémie est inférieure à 3 mEq dans 21 cas (91 %).

De même, dans les 21 cas de syndrome de Cushing rapportés par LIDDLE (31), le potassium plasmatique n'est jamais inférieur à 3,1 mEq par litre.

L'alcalose métabolique est généralement absente au cours du syndrome de Cushing par hyperplasie non tumorale des surrénales. On peut donc conclure, avec LINQUETTE et LEPRAT, que l'alcalose hypokaliémique représente le stigmate le plus caractéristique des hypercorticismes paranéoplasiques.

Nous reverrons, dans le chapitre suivant, que cette alcalose hypokaliémique n'est vraisemblablement pas en rapport avec une hypersécrétion d'aldostérone, mais bien plutôt avec une hypersécrétion importante de cortisone.

o
o o

II - DOSAGES HORMONAUX.

1°- Dosage des 17-cétostéroïdes et 17-hydroxycorticoïdes.

Les chiffres trouvés dans les observations que nous avons pu étudier sont considérables. Les 17-cétostéroïdes ont été dosés dans 31 cas. La moyenne de ces 31 cas donne un chiffre de 41 mg par 24 heures (chiffres extrêmes : 106 mg et 18 mg). Les 17-hydroxycorticoïdes ont été dosés dans 36 cas : la valeur moyenne est de 67,3 mg/24 heures (chiffres extrêmes : 170 et 12 mg). Rappelons que, dans notre première observation, le chiffre des 17 cétostéroïdes urinaires était de 100 mg par 24 heures : c'est le chiffre le plus élevé, après le cas de MEADOR (39).

Notre deuxième cas est d'autant plus intéressant que nous avons assisté à l'apparition du syndrome d'alcalose et d'hypokaliémie (voir Tableau VIII). L'alcalose et l'hypokaliémie se sont installées d'emblée d'une façon très nette, alors qu'un premier dosage urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes ne montrait qu'une augmentation relativement peu importante : 17-céto : 15,2 mg ; 17-OH : 23 mg. Ce n'est que 12 jours plus tard, soit 26 jours après l'apparition de l'alcalose et de l'hypokaliémie, que les chiffres trouvés sont devenus considérables : 17-céto : 39 mg ; 17-OH : 41 mg.

Enfin, il faut souligner qu'il n'y a aucune corrélation entre l'importance de l'excrétion urinaire des hormones surrénales et l'importance des syndromes cliniques et biologiques.

o

o o

Là encore, il est intéressant de comparer les résultats des dosages hormonaux, dans les hypercorticismes au cours des cancers bronchiques, avec ceux trouvés dans les autres cancers et les syndromes de Cushing non tumoraux.

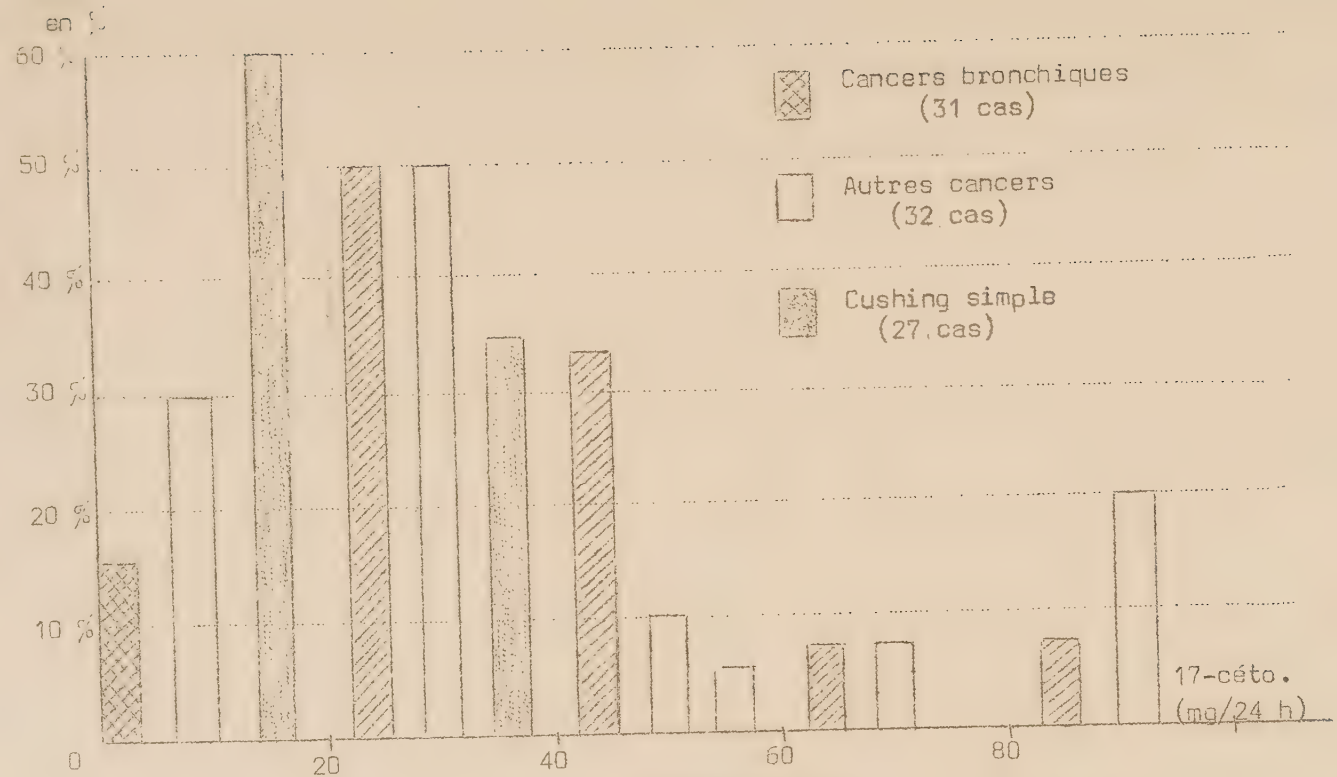


TABLEAU XVII

Dosages comparés des 17-cétostéroïdes urinaires des hypercorticismes au cours de 31 cancers bronchiques, 32 cancers d'autre origine et 25 syndromes de Cushing
(Répartition des cas ramenés à 100 pour chaque catégorie)

La moyenne des chiffres trouvés est de :

- Cancers bronchiques : 31 cas M = 40 mg/24 heures
- Autres cancers : 32 cas M = 44,5 mg/24 heures
- Cushing "ordinaire" : 27 cas M = 17 mg/24 heures.

La discordance est flagrante entre les hypercorticismes paranéoplasiques et le syndrome de Cushing par hyperplasie simple.

Par contre, il n'y a guère de différence entre les divers cancers en cause.

(Tableau XVIII, page 59)

Les moyennes obtenues sont respectivement de :

- Cancers bronchiques : 36 cas 67,3 mg/24 heures
- Autres cancers : 21 cas 54 mg/24 heures
- Cushing simple : 27 cas 15 mg/24 heures.

Là encore, il y a une discordance nette entre les hypercorticismes paranéoplasiques et les syndromes de Cushing simples.

Les cancers bronchiques semblent induire une sécrétion plus importante que les autres cancers ; mais la différence est trop faible et le nombre de cas trop peu élevé pour être vraiment significatifs.

2°- Dosages hormonaux réalisés plus rarement.

= Dosage des 17-hydroxycorticoïdes.

Il a été réalisé par plusieurs auteurs, au cours des cancers bronchiques : LIDDLE, 8 cas ; HAYES, 2 cas ; JONES, 2 cas ; MEADOR, 2 cas ; HUDSON, 1 cas; soit 15 cas, où les méthodes de dosage ont été les mêmes.

Les chiffres trouvés sont compris entre 24 et 108 µg pour 100 ml de plasma, alors que les auteurs donnent comme chiffres normaux de 6 à 22 µg pour 100ml.

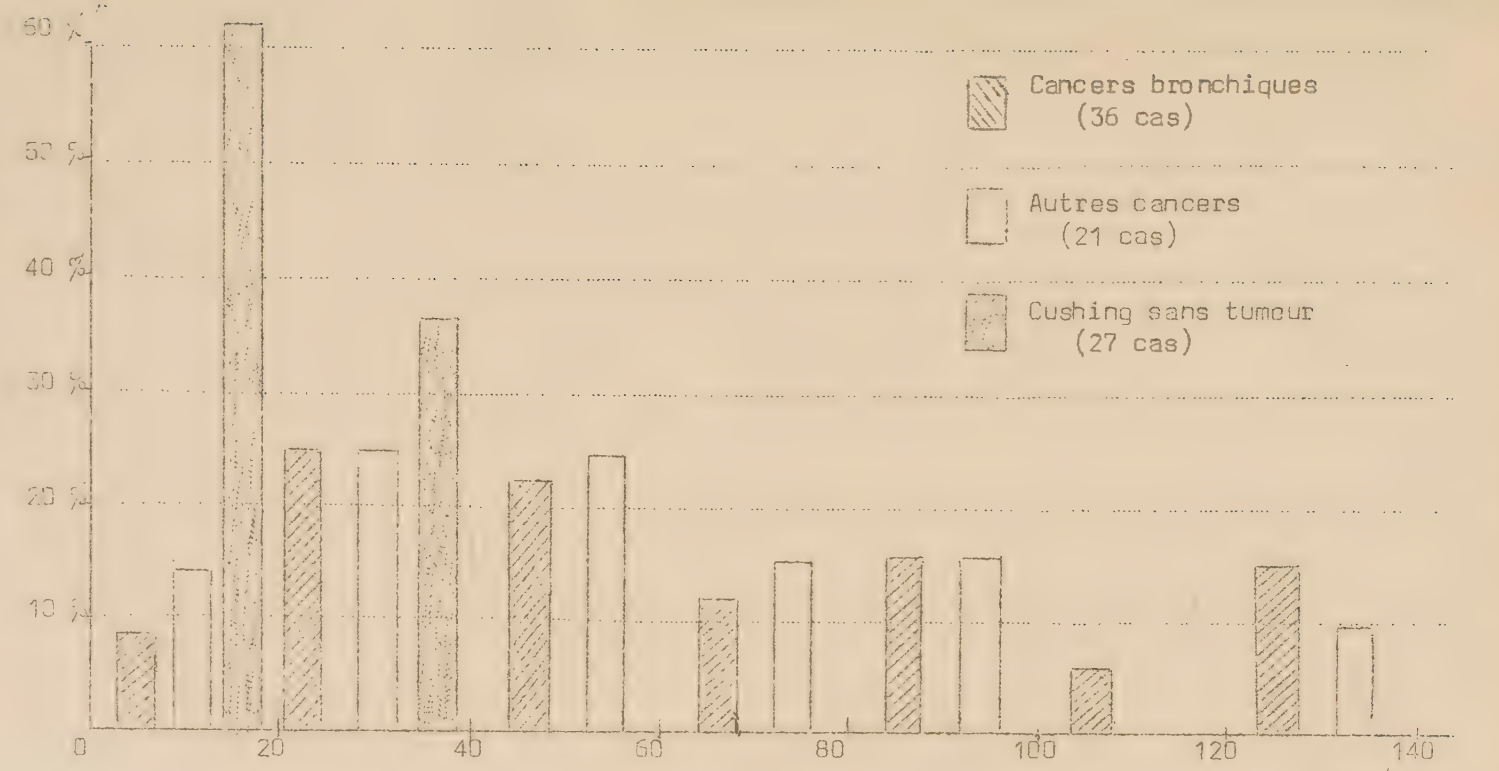


TABLEAU XVIII

Dosage des 17-Hydroxycorticoïdes dans 36 cas de cancer bronchique, 21 cas d'autres cancers et 27 cas de syndrome de Cushing.
(Répartition des cas ramenés à 100 pour chaque catégorie)

Le cortisol plasmatique a été dosé par FRIEDMAN dans un cas. Il s'élevait à 37 µg par 100 ml, la normale étant signalée à 6 µg seulement.

= D'autres dosages urinaires ont été pratiqués dans quelques cas.

- Le cortisol urinaire est très élevé, jusqu'à 420 µg dans un cas de PRUNTY et au-delà de 210 µg dans 4 des 5 cas cités par cet auteur.

- L'aldostéronurie a été trouvée normale dans de nombreux cas. Cependant, elle est élevée dans les trois cas de MEADOR (39), atteignant même une fois 200 microgrammes par 24 heures. On ne peut cependant pas mettre les troubles biologiques sur le compte d'un hyperaldostéronisme, puisque celui-ci est exceptionnel. D'ailleurs, dans ces cas où l'aldostéronurie est élevée, il manque un stigmate essentiel du syndrome de Conn : l'hypertension artérielle.

o o

III - LES EPREUVES DYNAMIQUES.

Elles n'ont été réalisées que dans un nombre limité de cas. Aussi, nous les avons relevées dans tous les cas d'hypercorticisme accompagnant un cancer, qu'il soit d'origine bronchique ou extra-respiratoire.

a)- L'épreuve de stimulation par l'A.C.T.H. n'est pas toujours faite ou mentionnée par les auteurs. Nous l'avons relevée une vingtaine de fois, dont 7 fois au cours d'hypercorticisme accompagnant un cancer bronchique.

Les réponses sont très variables. Parfois, l'injection d'A.C.T.H. augmente l'élimination urinaire de 17-cétostéroïdes et de 17-hydroxycorticoïdes, comme dans l'un de nos cas (Cf. Tableau VII), parfois l'A.C.T.H. n'a pratiquement aucune action.

Il semble, sur le petit nombre de cas étudiés, que plus le chiffre de base est élevé moins la réponse est importante.

b)- L'épreuve de frénation est en général négative, ce qui concorde bien avec l'hypothèse d'une sécrétion de substance A.C.T.H. like par des cellules tumorales anarchiques ne répondant pas aux mécanismes de frénation habituels.

Dans notre deuxième cas, l'épreuve de frénation n'a pu être menée à son terme.

o o

IV - LES DOSAGES DE SUBSTANCE A.C.T.H. LIKE.

Ces dosages ont été réalisés dans une vingtaine d'observations publiées par HALLWRIGHT (26), HOLUB (27), LIDDLE (31), JARRET (29), MARKS (37), MEADOR (39).

Ces travaux ont mis en évidence la présence d'une activité corticotrope dans la tumeur primitive, et ses métastases, ainsi que dans le plasma des malades atteints d'hypercorticisme avec cancer.

Ces chiffres ne peuvent être interprétés qu'à la lumière des chiffres trouvés chez le sujet normal.

- 17-OH plasmatiques ... 6 à 22 µg
- A.C.T.H. plasmatique . < à 0,5 mU par 100 ml
- A.C.T.H. hypophysaire de 39 à 105 mU par gramme.

On ne retrouve pas de substances similaires dans les tumeurs non accompagnées d'hypercorticisme, non plus que dans leurs métastases.

Il n'en a pas été trouvé non plus au cours des hypercorticismes, dans les tissus non tumoraux.

Il faut signaler également que l'on n'a jamais

Tumeurs primitives	Plasma 17-OH N: 6 à 22 µg	SUBSTANCE A.C.C.H. LIKE			
		Plasma N = ⟨0,5 mU pour 100 ml	Tumeur primitive	Métastases	Hypophyse N = 35 à 105 mU/g
Bronche		4,5	23	11	0,7
Bronche	67	6	21	1,6	2,7
Pancréas		13	6	48	
Bronche	84	2,9		0,13	
Thymus		0,7	125		
Bronche	24	1,3	8,3		
Bronche	77	2		1	
Parotide	71	1		0,05	1,8
Bronche	80	1,7	0,27	0,13	0,8
Bronche	71	1,3	0,36		
Bronche	30	0,4	0,6		
Phéochromocytome	118	0,88	28		
Bronches	37	1,2			
Cas personnel			0,40 à 0,80		

TABLEAU XIX Emprunté à LIDDLE (31)

Dosage de substance A.C.T.H. like dans 13 tumeurs accompagnées d'hypercorticisme.

pu mettre en évidence, dans les tumeurs, d'hormones cortico-surrénales ou de substances possédant les mêmes propriétés.

Les résultats obtenus :

1°- La quantité de substance A.C.T.H. like trouvée dans la tumeur varie beaucoup : de 0,27 à 125 m Unité par gramme de tumeur. Mais le fait important est qu'il en a toujours été retrouvé lorsqu'elle a été cherchée. La quantité reste néanmoins inférieure à celle trouvée dans une hypophyse normale. Dans notre cas N° 1, il fut trouvé entre 0,40 et 0,80 milliunités par gramme de tumeur.

2°- Dans quelques cas, les métastases contiennent plus de substance A.C.T.H. like que la tumeur primitive elle-même.

3°- Il n'a pas été retrouvé de substance A.C.T.H. like en dehors du tissu tumoral.

4°- L'hypophyse, dans les 5 cas où l'on a pu doser l'A.C.T.H., en contient une quantité très inférieure à la normale (de 2,7 à 0,7 m Unité par gramme au lieu de 39 à 105 mU).

Ce fait est corroboré par JARRET et coll. (29) qui rapportent 4 cas où l'hypophyse d'un malade atteint d'hypercorticisme paranéoplasique contenait moins de 10 % de la quantité d'A.C.T.H. habituellement retrouvée chez les malades décédés d'autres affections.

5°- Dans le plasma, on trouve généralement, à une exception près, des quantités de facteurs A.C.T.H. like supérieures aux quantités normales d'A.C.T.H..

Ces faits vont permettre de comprendre en partie la physiopathologie des hypercorticismes paranéoplasiques : tout se passe comme si l'hyperactivité de la surrénale était induite par une substance analogue à l'A.C.T.H., sécrétée par les cellules tumorales. L'hypophyse n'est certainement pas en cause ; au contraire,

l'hypersécrétion surrénalienne la met au repos.

o o

CONCLUSION

Les signes biologiques de l'hypercorticisme paranéoplasique compliquant un cancer bronchique possèdent un intérêt de tout premier plan. En effet, très souvent, ils résument la symptomatologie de l'hypercorticisme.

1°- Une hypokaliémie importante avec alcalose métabolique est pratiquement constante. Ce fait possède un double intérêt.

a)- L'hypokaliémie et l'alcalose métabolique sont mises en évidence par des examens élémentaires que l'on peut effectuer dans le bilan de routine de tout cancer. Ainsi peut-on être orienté rapidement vers un hypercorticisme qui ne devrait plus passer inaperçu.

b)- Elles différencient les hypercorticismes paranéoplasiques du syndrome de Cushing non tumoral, dans lequel ces anomalies sont absentes ou discrètes.

2°- Les dosages hormonaux courants permettent d'affirmer l'hypercorticisme; la sécrétion urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes est considérablement augmentée dans tous les cas d'hypercorticisme paranéoplasiques. Dans les cas de syndromes de Cushing non tumoraux, par contre, cette hypersécrétion atteint des chiffres beaucoup moins élevés.

3°- Enfin, diverses épreuves dynamiques et surtout les dosages d'A.C.T.H. tissulaire aident à comprendre la physiopathologie du syndrome.

Chapitre IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen anatomique a pu être réalisé dans 48 des 53 cas de tumeurs bronchiques accompagnées d'hypercorticisme.

Ces examens ont permis :

- de vérifier le diagnostic de tumeur bronchique,
- d'apprécier l'importance des métastases,
- d'étudier les surrénales,
- de faire des dosages hormonaux à partir des tissus tumoraux, des métastases et de l'hypophyse, comme nous l'avons déjà vu.

o o

I - LA TUMEUR PRIMITIVE BRONCHIQUE.

L'étude macroscopique n'apporte rien de particulier : le siège, la taille, l'aspect de la tumeur sont ceux du cancer bronchique anaplasique, sans aucune particularité.

L'étude histologique : Comme nous l'avons déjà signalé, il s'agit toujours :

- soit d'un carcinome anaplasique à petites cellules,
- soit d'un carcinome indifférencié,

- soit d'une tumeur carcinoïde des bronches.

Il n'a jamais été publié d'hypercorticisme associé à un carcinome épidermoïde bronchique, même indifférencié, ou à un adéno-carcinome primitif des bronches.

II - LES MÉTASTASES.

L'autopsie en révèle presque toujours : dans 8 cas seulement, il n'en a pas été retrouvé (sur les 53 cas étudiés).

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes, puisqu'elles ont été retrouvées dans 36 cas, seules ou accompagnées d'autres métastases.

Les métastases surrénaliennes sont également très fréquentes, nous le reverrons.

Nous avons étudié plus en détail les 27 cas parus depuis la revue de J. BERTHELOT et J.P. BENHAMOU (4).

- Dans 4 cas, il n'y avait pas de métastases.

- Dans les 23 autres cas, elles atteignent des organes très divers :

. extension locale	14
. foie	21
. surrénales	20
. reins	7
. pancréas	4
. rate	3
. squelette	2

C'est, à peu de chose près, la même répartition que celle des cancers anaplasiques bronchiques en général, dont on connaît la grande diffusion.

III - ETUDE DES SURRENALES.

L'examen anatomique et histologique des capsules surrénales a été fait dans 48 des 53 cas que nous avons

relevés. Dans les 48 cas, il y a une hyperplasie importante.

Dans 28 cas (58 %), il existait une hyperplasie sans métastases.

Dans les 20 autres cas, il existait des métastases microscopiques ou macroscopiques, mais toujours accompagnées d'une hyperplasie.

L'hyperplasie

Siège pratiquement toujours dans la zone fasciculée ; dans un cas seulement (PERGOLA (42)), elle porte sur la zone réticulée.

Elle est très importante : le poids des deux capsules surrénales réunies a été noté par les auteurs dans 30 cas de cancers bronchiques. Elles atteignent en moyenne :

- hyperplasies ..... 18 cas = 40 g
- hyperplasies + métastases 12 cas = 66 g

Ces chiffres sont énormes : le poids total moyen des deux capsules surrénales réunies est de 12 g (ROUVIERE). Le chiffre le plus élevé d'hyperplasie simple est de 98 g pour les 2 surrénales.

Dans nos deux cas, le poids des deux capsules surrénales était de :

- cas N° 1 : 34,5 g
- cas N° 2 : 24 g.

Dans nos deux cas, il y avait des métastases.

- Cas N° 1 : "Hyperplasie qui semble porter avant tout sur la zone fasciculée ; petits groupements de quelques cellules tumorales dispersées dans l'ensemble des deux surrénales, siégeant dans les capillaires sans réaliser de métastases de volume important". (Dr. GALLOUEDEC).

- Cas N° 2 : "Les surrénales sont le siège de multiples métastases, tantôt microscopiques, intra-

capillaires, tantôt plus volumineuses, nodulaires. Par ailleurs, il existe une nette hyperplasie spongiocytaire de la zone fasciculée". (Dr. Joëlle ANDRE).

Dans les autres cancers, non respiratoires, accompagnés d'hypercorticisme :

- on trouve pratiquement la même proportion de métastases et d'hyperplasie simple ;

- l'hyperplasie, quand elle existe, est un peu moins importante.

Tumeurs en cause	Nombre de cas	Poids des deux surrénales (moyenne)
Cancers bronchiques	18	40 g
Autres cancers	20	32 g

TABLEAU XX

Poids des surrénales
au cours des hypercorticismes paranéoplasiques
(Hyperplasie sans métastases)

Il est rare de rencontrer des hyperplasies aussi importantes au cours des syndromes de Cushing par hyperplasie surrénale.

IV - HYPOPHYSE ET CERVEAU.

= L'hypophyse a été étudiée 17 fois :

- Dans 2 cas (HYMES (28), PRUNTY (43)), il fut trouvé une métastase siégeant dans le lobe antérieur, et une fois (MEADOR (39)), un adénome chromophobe.

- Dans 6 cas, sont notés soit des aspects de hyalinisation, soit des cellules de Crooke qui se

rencontrent habituellement dans les syndromes de Cushing.

- Dans 8 cas, l'hypophyse était normale.

L'hypophyse, dans nos deux cas, était également normale.

= L'étude du cerveau n'est pas toujours mentionnée dans les observations : 8 fois sur 27.

- Dans deux cas seulement des métastases cérébrales ont été retrouvées. Il faut rappeler ici la fréquence des troubles psychiques : 11 cas sur 27. Ces troubles psychiques ne peuvent donc pas être rapportés, dans la majorité des cas, à des métastases cérébrales.

o o

CONCLUSION

L'examen anatomique met en évidence le carcinome bronchique qui est toujours de type anaplasique ou carcinoïde.

En outre, il faut retenir la fréquence des métastases hépatiques et surrénaliennes, comme on le voit habituellement dans les carcinomes bronchiques anaplasiques.

Le fait le plus saillant est l'importance de l'hyperplasie de la cortico-surrénale, qui porte en général uniquement sur la zone fasciculée.

L'hypophyse est, en règle, normale, avec quelques aspects histologiques de "mise au repos".

Chapitre V

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des hypercorticismes paranéoplasiques est entrée, depuis 4 ou 5 ans, dans une phase positive. Certaines hypothèses, qui avaient pu être avancées à propos de quelques cas, se sont vues infirmées ou confirmées par des études endocrinologiques et par l'augmentation du nombre de cas publiés.

I- LES DONNÉES SÛRES : On peut affirmer, à l'heure actuelle, un certain nombre de faits :

1°)- Il existe une augmentation considérable de la sécrétion des hormones cortico-surrénales portant essentiellement sur la sécrétion des androgènes et des glycocorticoïdes, comme en témoignent :

- l'augmentation très importante des 17-cétostéroïdes urinaires,

- l'augmentation encore plus importante des 17-hdroxycorticoïdes urinaires,

- l'augmentation très importante des hormones circulantes,

Par contre, les minéralo-corticoïdes ne sont pas augmentés.

2°)- Ce taux élevé d'hormones est lié à une hyperplasie cortico-surrénale. Cette hyperplasie exis-

te toujours, qu'il y ait ou non des métastases au niveau des surrénales.

Dans les cas privilégiés où il a été possible de réaliser une surrénalectomie : HALLWRIGHT (26), ENGEL (23), et en France CAMUS (14), l'hypersécrétion des 17-céto et des 17-OH urinaires a considérablement diminué ou disparu, ainsi que les signes cliniques. Ce fait confirme que l'excès de sécrétion est uniquement dû à l'hyperfonctionnement des surrénales et ne peut provenir de la tumeur elle-même.

D'ailleurs, il n'a jamais été possible de mettre en évidence, au sein de la tumeur, des substances ayant les mêmes propriétés que les hormones stéroïdiennes.

3°)- Des tissus néoplasiques, on peut extraire une substance corticotrope.

Nous avons vu qu'un certain nombre d'observations font état de dosages quantitatifs réalisés à partir des tissus eux-mêmes : LIDDLE (31), MEADOR (39), LORENTZ (34) ; les auteurs ont fait des dosages de substances corticotropes dans les tumeurs, les métastases, l'hypophyse et les tissus normaux.

Ces études ont permis de mettre en évidence :

- la production par la tumeur primitive et les métastases d'une substance A.C.T.H. like ;

- la présence de la même substance dans le plasma des malades ;

- leur absence, par contre, dans les tissus non tumoraux (LIDDLE), ce qui vient renforcer la valeur de ces dosages.

Il est à souligner que l'étude biologique de cette substance corticotrope a été faite sur des animaux hypophysectomisés : le relais hypophysaire n'est donc pas nécessaire.

4°)- L'hypophyse des malades décédés avec un hypercorticisme paranéoplasique est très pauvre en A.C.T.H. et pratiquement mise au repos, comme l'ont montré :

- les dosages effectués par LIDDLE dans le tissu hypophysaire ;

- les études de JARRET et coll. (29) par immuno-fluorescence. Ces auteurs utilisent un antigène spécifique vis-à-vis des cellules basophiles de l'hypophyse humaine. Dans 4 cas, cette étude a montré la relative pauvreté de l'hypophyse en A.C.T.H. ; par contre, dans le plasma, il existait une activité A.C.T.H. plus forte que chez les témoins. L'hypophyse n'agit donc pas dans le processus d'hypersécrétion.

Des propositions précédentes, se dégage une compréhension simple de la physiopathologie des hypercorticismes paranéoplasiques : la tumeur sécrète une substance corticotrope. Celle-ci agit directement sur des surrénales en état de fonctionnement normal, d'où les signes biologiques et cliniques d'hypercorticisme; ces derniers n'ont pas toujours le temps d'apparaître, car la durée d'évolution est extrêmement courte.

L'hypophyse, loin de participer au processus d'hypersécrétion, est "mise au repos".

Ainsi, se trouvent exclues deux hypothèses qui avaient pu être formulées précédemment :

a)- La réaction d'hyperplasie de la cortico-surrénale au "contact" de métastases. Nous avons vu que les métastases surrénaliennes n'existent que dans la moitié des cas seulement, alors que l'hyperplasie est constante. D'autre part, on sait la fréquence des métastases surrénaliennes au cours des cancers anaplasiques bronchiques, et il n'y a pas toujours, pour autant, d'hypercorticisme.

b)- Excitation des cortico-surrénales par un relais hypophysaire : elle est également à éliminer, puisque l'hypophyse contient moins d'A.C.T.H. que

normalement. Elle est, au contraire, inhibée par la sécrétion exagérée d'hormones stéroïdes.

II - Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de problèmes restent à résoudre :

1°)- Quel est le mécanisme de l'alcalose métabolique et de l'hypokaliémie ?

Elles ne sont pas dues à la sécrétion exagérée d'aldostérone, comme nous l'avons vu. Il faut admettre qu'elles sont dues à l'imprégnation des reins par le cortisol sécrété en quantité souvent énorme. La fuite potassique urinaire incontrôlable en est un stigmate très net. Mais quel est le mécanisme réel de cette fuite potassique ? Peut-être une observation privilégiée mettra-t-elle sur la voie : Mc DANIEL et coll. (36) rapportent une observation de cancer bronchique associé à un hypercorticisme, mais sans hypokaliémie et sans alcalose métabolique ; les dosages hormonaux ont montré une nette augmentation des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes. Le dosage chromatographique des 17-cétostéroïdes a mis en évidence une absence absolue de déhydroépiandrostérone.

2°)- Pourquoi et comment des cellules tumorales peuvent-elles sécréter une substance corticotrope qui se substitue à l'A.C.T.H. hypophysaire ? Quel facteur agit sur ces tumeurs, qui sont pratiquement toujours du même type histologique : anaplasique plus ou moins différencié ? C'est sans doute le problème de fond, mais sur lequel on ne possède actuellement aucune lumière.

3°)- Y a-t-il identité entre les substances trouvées dans les tumeurs et l'A.C.T.H. ?

LIDDLE et ses collaborateurs (31) concluent à la similitude sur les plans physique et biologique, "sans pouvoir affirmer qu'il s'agit de la même substance".

La caractérisation faite par JARRET et coll. (29) ajoute la similitude sur le plan immunologique.

Cependant, les travaux de NICHOLS (40) lui ont permis d'extraire de certains cancers bronchiques, avec ou sans hypercorticisme, une substance capable de maintenir et même d'augmenter le poids des capsules surrénales, mais incapable de provoquer une sécrétion de ces glandes. Ce fait conduit à envisager la possibilité de deux facteurs corticotropes : l'un chargé de maintenir la trophicité cortico-surrénale, l'autre de déclencher la sécrétion. Ce ne sont là que des hypothèses.

C O N C L U S I O N S

Parmi les syndromes paranéoplasiques, les syndromes endocriniens et notamment l'hypercorticisme occupent une place importante. On le rencontre au cours de l'évolution de nombreuses tumeurs, mais surtout au cours du cancer primitif des bronches : la moitié des cas d'hypercorticisme paranéoplasique, publiés à ce jour, compliquent une tumeur bronchique.

Nous avons revu, dans la littérature, les 51 cas qui ont été publiés, et apportons deux observations inédites, recueillies et étudiées dans le Service des Voies respiratoires de l'Hôpital Cochin (Professeur G. BROUET).

I - La fréquence de ce syndrome, parmi les cancers bronchiques, est difficile à apprécier pour plusieurs raisons.

= Beaucoup sont méconnus, car la plupart des hypercorticismes paranéoplasiques n'ont pas de traduction clinique.

= Ils apparaissent tardivement, et à la phase terminale de l'évolution du cancer ; on risque de les méconnaître si l'on ne répète pas les bilans biologiques.

On peut affirmer cependant :

- qu'il s'agit d'un syndrome rare ;
- qu'il n'apparaît que dans deux variétés,

relativement rares, de tumeurs bronchiques :

. les carcinomes anaplasiques,
. les tumeurs carcinoïdes ;

- qu'ils surviennent avec une fréquence particulière chez la femme.

II - Le dépistage du syndrome d'hypercorticisme paranéoplasique repose sur la découverte d'une hypokaliémie et d'une alcalose métabolique, que des examens simples permettent de mettre en évidence. Ces désordres métaboliques sont, en effet, pratiquement constants et très marqués au cours des hypercorticismes paranéoplasiques.

Nous pensons donc que le bilan de tout carcinome bronchique, surtout dans ses variétés anaplasiques, doit comporter :

- un électrocardiogramme,
- un ionogramme avec dosage de la kaliémie et de la réserve alcaline.

Dans l'un de nos cas, l'hypercorticisme a pu être ainsi soupçonné avant toute connaissance d'une pathologie tumorale.

III - La confirmation du syndrome est donnée par les dosages endocriniens :

L'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes est considérablement augmentée.

IV - L'évolution de ce syndrome, lorsqu'il complique un cancer bronchique, est, en règle, extrêmement rapide, de l'ordre de un à deux mois.

Dans l'une de nos observations, nous avons pu fixer exactement la durée d'évolution (36 jours), puisque nous avons vu apparaître, lors de bilans répétés

pour une autre cause, l'alcalose métabolique avec hypokaliémie.

V - Des travaux récents permettent de dire que l'hypercorticisme, anatomique et biologique, est dû à la sécrétion, par la tumeur elle-même, d'une substance corticotrope, voisine de l'A.C.T.H. et peut-être identique.

Dans un de nos cas, il a été possible de mettre en évidence une telle substance.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

G. BROUET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLOT F.N. et SKELTON M.O.- Increased adrenocortical activity associated with malignant disease.- Lancet, II, p. 278, 1960.

2 - BAGSHAWE K.D.- Hypokalaemia, carcinoma and Cushing's syndrome.- Lancet, II, p. 284, 1960.

3 - BARIETY M., COURY Ch. et RULLIERE R.- Les syndromes paranéoplasiques dans le cancer bronchopulmonaire primitif.- J. Fr. Méd. Chir. Thorac. 18, I, p. 19, 1964.

4 - BERTHELOT P., BENHAMOU J.P. et FAUVERT R.- Hypercorticisme et cancer de l'utérus ; étude d'un cas et revue de la littérature.- Presse Médicale, 69, p. 1899, 1961. (On trouvera dans cet article une bibliographie importante).

5 - BELSKY J. et MARKS L.- Plasma 17-Hydroxycorticoïde responsiveness to A.C.T.H. in patients with bronchogenic carcinoma.- Metabolism, II, 435, 1962.

6 - BILLINGHURST J.R., THOULD A.K., GALPIN O.P. and HINTON J.N.- Carcinoma and Cushing's syndrome.- Brit. Med. Journal 2 : 490, 1961.

7 - BORNSTEIN P., NOLAN J.P. et BERNANKE D.- Adrénal cortical hyperfunction in association with anaplastic carcinoma of the respiratory tract.- New-Engl. J. Med., 264 : 363, 1961.

8- BOUDIN G.- Les syndromes paranéoplasiques. I vol., 96 pages, Edit. du Concours Médical, Paris,1962.

9- BOURGEOIS P., ROGE J., CLEMENT D., MARTIN E. et DESCAMP J.- Syndrome d'hypercorticisme et cancer pancréatique de type langerhansien.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 75 : 665, 1959.

10- BRICAIRE H., TOURNEUR L., LEPRAT J., LUTON J.P. et YACOVON - Syndrome de Cushing et cancer du pancréas. Aspect particulier des hypercorticismes paranéoplasiques.- Sem. Hôp. Paris, 41, 767, 1965.

11- BRICKNER P.W., LYONS M. and LANDAU S.J.- Cushing's syndrome associated with non endocrine neoplasms. A review and a new case, the first with carcinoma of the gallbladder.- Am. J. Med., 31, p.632, 1961.

12- BROWN W.H.- A case of pluriglandular syndrome : "Biabetes of bearded women".- Lancet, II, 1022, 1928.

13- CAMBIER J.- Syndromes d'hypercorticisme surrénal paranéoplasique.- Presse Médicale, 69, III, 1961.

14- CAMUS J.L., MONSAINGEON A. et CHOMETTE G.- Syndrome de Cushing avec hyperplasie surrénalienne. - Presse Médicale, 69, 2266, 1961.

15- CHRISTY N.P. et LARAGH J.H.- Pathogenesis of hypokaliemic alcalosis in Cushing's syndrome.- New-England Med. 265, 1083, 1961.

16- COHEN R.B., GILES D.T., CASTLEMAN B.- Bronchial adenomas in Cushing's syndrome. Their relationship to thymomas and oat-cell carcinomas associated with hyperadrenocorticism.- Cancer, 13 : 812, 1960.

17- COHEN R.B., ROSS I.P. and DAYAN D.- Metabolic

studies in a case of adrenocortical hyperfunction associated with a carcinoma of the lung.- J. Clin. Endocrin. 24 : 401, 1964.

18- CONSTANS P.- Thèse Paris, 1964.

19- CROSNIER J., TIMMMERSMANS L.- Trois cas d'alcalose avec hypokaliémie au cours de l'évolution de cancers. Rôle probable d'un hyperçorticisme.- Sem. Hôp. Paris, 36, 2516, 1960.

20- DE GENNES L., BRICAIRE H. et LEPRAT J.- Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.- La Presse Médicale, 70, 2035 et 2139, 1962.

21- DEL CASTILLO E.B., TRUCCO E. et MANZUOLI J.- Maladie de Cushing et cancer du pancréas.- La Presse Médicale, 58, p. 783, 1950.

22- DOMART A., HAZARD J., HUSSON R. et LABRAM C.- Alcalose hypokaliémique et cancer. A propos de deux observations personnelles.- Sem. Hôp. Paris, 40 : 1082, 1964.

23- ENGEL F.J. et KAHANA L.- Cushing's syndrome with malignant corticotrophin producing tumor. Remission and relaps following subtotal adrenalectomy and tumor resection.- Am. J. Med. 34 : 726, 1963.

24- ESCOWITZ W.E. and REINGOLD I.M.- Functioning malignant bronchial carcinoid with Cushing's syndrome and recurrent sinus arrest.- Annals of Internal Medicine, 54 : 1248, 1961.

25- FRIEDMAN M., MIKHAIL J.R. et BHOOLA K.D.- Cushing's syndrome associated with carcinoma of the bronchus in a patient with normal plasma electrolytes.- British Medical Journal, N°5426, p. 27, 1965.

26- HALLWRIGHT G.P., NORTH K. and REID J.D.- Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant

tumor of the pancreas.- J. Clin. of Endocrin. and Metab. 24, 496, 1964.

27- HOLUB D.A. and KATZ F.H.- The syndrome of intrathoracic neoplasia with bilateral hyperfunction of the adrenal cortex.- Clinic Respiratory Diseases, 9, 194, 1961.

28- HYMES A.C. and DOE R.P.- Adrenal function in cancer of the lung, with and without Cushing's syndrome.- Am. J. Med. 23, 398, 1962.

29- JARRET L., LACY P.E. and KIPNIS - Characterisation by immuno-fluorescence of an A.C.T.H. like substance in non pituitary tumor from patients with hypercorticism.- J. Clin. Endocrin. 24, 543, 1966.

30- JONES H.- A case of carcinoma of the lung with endocrine changes.- Brit. Med. J., 6 June 1964, p. 492.

31- LIDDLE G.W., ISLANDS D.P., NEY R.R., NICHOLSON W.E. and SHIMIZU N.- Non pituitary neoplasms and Cushing's syndrome.- Arch. Intern. Med., III, 471, 1963.

32- LINQUETTE M. et LEPRAT J.- Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.- XXXVe Congrès Français de Médecine, Paris, 1965, Masson, éditeurs.

33- LIPSET M.O., ODELL W.D.- Humoral syndrome associated with non-endocrine tumor.- Ann. Int. Med., Oct. 1964, p. 733.

34- LORENTS F.N. and CUSTER G.- A.C.T.H. producing metastases from carcinoma of the oesophagus.- Ann. Int. Med. 62, 1017, 1965.

35- MACH R.S., RENTCHNICK P., MULLER A.F., LAGIER J. et PLATTNER H.C.- Syndrome humoral d'hypercorticisme avec alcalose et hypokaliémie par métastases surrénaliennes de carcinome bronchique .-

Presse Médicale, 66, 437, 1958.

36- Mc DANIEL H.G., PITTMAN J.A., HILL S.R., STARNESS W.R.- Adrenal cortical hyperfunction associated with bronchogenic carcinoma.- Amer. J. Med. 33, 427, 1963.

37- MARKS J., RUSSFIELD A. and ROSENBAUM D.- Corticotrophin-secreting carcinoma.- J.A.M.A., 183, 115, 1963.

38- MARKS J., ANDERSON A.E. and LIBERMAN H.- Carcinoma of the lung associated with marked adrenocortical hyperplasia and adrenal hyperresponsiveness to A.C.T.H. in the absence of Cushing's syndrome.- Ann. Int. Med. 54, 1243, 1961.

39- MEADOR C.K., LIDDLE G.W., NICHOLSON W.E., LUCAS C.P., NUCKTON J.G. and LUETCHER J.A.- Cause of Cushing syndrome in patients with tumors arising from "non endocrine" tissue.- J. Clin. Endocrin. 22, 693, 1962.

40- NICHOLS J. et GOURLEY W.- Adrenal weighty maintening corticotrophin in carcinoma of lung.- J.A.M.A., 185, 696, 1963.

41- NICHOLS J., WARREN J. and MANTZ F.- A.C.T.H. like secretion from carcinoma of the ovary.- J.A.M.A., 182, 713, 1962.

42- PERGOLA F., GALIAN A., BERNARDES P. et CACHIN M.- Hypercorticisme et cancer bronchique : alcalose hypokaliémique révélatrice.- Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 115, 879, 1964.

43- PRUNTY F.T., BROOKS R.S., DUPRE J., CIMLETTE T.L., HUTCHINSON J.S., Mc SWINEY R.R., MILLS I.H.- Adrenocortical hyperfunction and potassium metabolism in patients with "non endocrine" tumor.- J. Clin. Endocrin. III, 471, 1963.

44- RICCS B.R. and SPRAGUE R.G.- Association of

Cushing's syndrome and neoplasic disease.- Arch. Int. Med. 108, 841, 1961.

45- SAYLE B., LANG P., GREEN W., BOSWORTH W. and GREGORY R.- Cushing's syndrome due to islet carcinoma of the pancreas. Report of two cases : one with elevated 5-hydroxyindole aceti. acid and complicated by aspergillosis.- Ann. Int. Med., 63, 58, 1965.

46- SOBOTA J.T. and All. : Bronchial adenoma, Cushing's syndrome and hypokaliemic alcalosis : report of a case.- Diseases of the Chest, 46, 367, 1964.

47- SPRAGUE R.G., HAYLES A.G., POWER A.G., MASON H.L. and BENNET W.A.-"Steroids diabetes"and alkalosis associated with Cushing's syndrome : report of a case.- J. Clin. Endocrin. 10, 289, 1950.

48- STOVIN P.V.- Syndrome of ectopic hormone production associated with pulmonary neoplasms.- Respiratory Diseases, 92, 484, 1965.

49- THIBAULT Ph.- Cancers bronchiques et substances hormonales.- Presse Médicale, 2, 58, 1966.

50- THORNE M.G.- Cushing's syndrome associated with bronchial carcinoma. An Enquiry into the relationship of this syndrome to the neoplastic disease.- Guy's Hospital Report, 101, 251, 1952.

51- WARTER J., BATZENSCHLAGER A., ASCH L. et WIEDERKEHR J.L.- Hypercorticisme surrénalien et cancer thymique.- Presse Médicale, 73, 1381, 1965.

52- WERK E.E., SHOLITON L.J. and MARNELL R.T.- Further studie of adrenocortical function in patients with carcinoma of the lung.- Am. J. Med. 34, 192, 1963.

53- GOULON M., LIOT Fr., MERCIER J.N., TOURNILHAC M., BAROIS A., CARTIER F.- L'hypokaliémie en réanimation neuro-respiratoire.- La Presse Médicale, 32, pp. 1611, 1963.

54- HUDSON B. and EVANS J.- Adrenal cortical hyperplasia associated with bronchogenic carcinoma.- J. Clin. Endocrin. 22, 494, 1962.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 1

OBSERVATIONS : 3

Observation N° 1 3
Observation N° 2 15

CHAPITRE I - Fréquence, Age, Sexe. 29

CHAPITRE II - Etude clinique et diagnostique. 39

CHAPITRE III - Signes biologiques. 49

CHAPITRE IV - Anatomie pathologique. 65

CHAPITRE V - Physiopathologie. 71

CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 81